

外周血单核细胞/淋巴细胞比值在接受硼替佐米治疗的初诊多发性骨髓瘤患者预后中的价值

董亚青¹ 马艳萍¹

【摘要】 目的:探讨外周血中性粒细胞/淋巴细胞比值(NLR)、单核细胞/淋巴细胞比值(MLR)、血小板/淋巴细胞比值(PLR)在接受硼替佐米治疗的初诊多发性骨髓瘤(MM)患者预后中的价值。**方法:**回顾性分析新诊断的接受硼替佐米治疗的 81 例 MM 患者的临床资料,通过受试者操作特征曲线分析确定 NLR、MLR、PLR 的界值,以此为标准将患者分为高值组(NLR ≥ 1.53 、MLR ≥ 0.14 、PLR ≥ 54.48)和低值组(NLR < 1.53 、MLR < 0.14 、PLR < 54.48),然后分析治疗前不同 NLR、MLR、PLR 组在基线资料、总生存(OS)及无进展生存(PFS)方面的差异。生存分析采用 Kaplan-Meier 法,单因素分析采用 Log-rank 检验,多因素分析采用 COX 回归模型。**结果:**①单因素分析结果显示,单核细胞 $\geq 0.6 \times 10^9/L$ 、MLR ≥ 0.14 、肌酐 $\geq 177 \text{ mmol/L}$ 、DS 分期Ⅲ期可能是影响患者 OS 的不良预后因素;单核细胞 $\geq 0.6 \times 10^9/L$ 、MLR ≥ 0.14 、血钙 $\geq 2.25 \text{ mmol/L}$ 、DS 分期Ⅲ期可能是影响患者 PFS 的不良预后因素。②多因素分析结果显示,MLR 和 DS 分期是影响患者 OS 和 PFS 的独立预后因素。③ISS 各分期不同 MLR 组预后比较,ISS Ⅲ期不同 MLR 组 OS 差异有统计学意义($P=0.021$);ISS 各分期不同 MLR 组 PFS 比较,ISS Ⅲ期不同 MLR 组 PFS 差异有统计学意义($P=0.008$)。**结论:**本研究表明,外周血 MLR 是接受硼替佐米治疗的初诊 MM 患者的独立预后因素,且 ISS Ⅲ期患者具有异质性,高 MLR 组 ISS Ⅲ期患者预后差,低 MLR 组 ISS Ⅲ期患者预后相对较好。

【关键词】 多发性骨髓瘤;硼替佐米;单核细胞与淋巴细胞比值;预后

doi:10.13201/j.issn.1004-2806.2019.05.012

【中图分类号】 R733.3 **【文献标志码】** A

The value of peripheral blood mononuclear cell/lymphocyte ratio in the prognosis of newly diagnosed multiple myeloma patients treated with bortezomib

DONG Yaqing MA Yanping

(Department of Hematology, the Second Hospital of Shanxi Medical University, Taiyuan, 030001, China)

Corresponding author: MA Yanping, E-mail: myanp18@163.com

Abstract Objective: To explore the value of peripheral blood absolute neutrophil/lymphocyte ratio (NLR), absolute monocyte/lymphocyte ratio (MLR), absolute platelet/lymphocyte ratio (PLR) in the prognosis of patients with newly diagnosed multiple myeloma (MM) treated with bortezomib. **Method:** A retrospective analysis of the clinical data of 81 patients with multiple myeloma (MM) who were treated with bortezomib. The NLR, MLR and PLR thresholds were determined by ROC analysis, and the patients were divided into high value groups (NLR ≥ 1.53 , MLR ≥ 0.14 , PLR ≥ 54.48) and low value groups (NLR < 1.53 , MLR < 0.14 , PLR < 54.48), and then we analyzed the differences in clinical indicators, overall survival (OS) and progression-free survival (PFS) between different NLR, MLR and PLR groups before treatment. Survival analysis was performed using the Kaplan-Meier method, single factor analysis using Log-rank test and multivariate analysis using COX regression model. **Result:** ①Univariate analysis showed that mononuclear cells $\geq 0.6 \times 10^9/L$, MLR ≥ 0.14 , creatinine $\geq 177 \text{ mmol/L}$ and DS stage Ⅲ may be adverse prognostic factors affecting OS; monocytes $\geq 0.6 \times 10^9/L$, MLR ≥ 0.14 , blood calcium $\geq 2.25 \text{ mmol/L}$ and DS stage Ⅲ may be poor prognostic factors affecting PFS. ②Multivariate analysis showed that MLR and DS staging were independent prognostic factors affecting OS and PFS. ③Prognosis ratio of different MLR groups in different stages of ISS showed that there was significant difference in OS of different MLR groups in ISS Ⅲ stage ($P=0.021$). The PFS comparison of different MLR groups in ISS stages showed that there was significant difference in PFS of different MLR groups in ISS Ⅲ stage ($P=0.008$). **Conclusion:** This study showed that peripheral blood MLR is an independent prognostic factor for newly diagnosed MM patients treated with bortezomib, and ISS Ⅲ patients are heterogeneous, the prognosis of patients with ISS Ⅲ in the high MLR group is

¹ 山西医科大学第二医院血液内科(太原, 030001)
通信作者: 马艳萍, E-mail: myanp18@163.com

poor, and the prognosis in patients with ISS III in the low MLR group is relatively good.

Key words multiple myeloma; bortezomib; monocyte to lymphocyte ratio; prognosis

多发性骨髓瘤(multiple myeloma, MM)是一种浆细胞恶性肿瘤,以骨髓中浆细胞单克隆恶性增殖为特征,主要临床表现有贫血、高钙血症、肾功能衰竭及多发溶骨性破坏^[1]。自从以硼替佐米和来那度胺为主的新药应用于 MM 的治疗后,患者 5 年生存率从 1977 年的 25% 显著增加到 2010 年的 47%^[2],但目前仍无法治愈。影响 MM 的预后因素很多,现已知的预后因素包括年龄、血清 β_2 -微球蛋白、血红蛋白、C-反应蛋白、乳酸脱氢酶(LDH)、骨髓浆细胞计数和形态、骨髓瘤细胞免疫表型、分子生物学及细胞遗传学等。国际分期系统(ISS)是结合血清白蛋白和 β_2 -微球蛋白制定的公认的分期系统^[3],修订后的 ISS 分期系统是在 ISS 的基础上纳入了细胞遗传学和 LDH 指标形成的已被广泛认可的新的预后系统。近年来,越来越多的证据表明炎症是肿瘤进展的关键组成部分^[4],说明了微环境的重要性。微环境主要由炎症细胞构成,炎症细胞在肿瘤增殖、存活和迁移过程中具有重要作用。一些炎症标志物,如 C-反应蛋白、白蛋白、中性粒细胞/淋巴细胞比率(neutrophil/lymphocyte ratio, NLR)、单核细胞/淋巴细胞比率(monocyte/lymphocyte ratio, MRL)和血小板/淋巴细胞比率(platelet/lymphocyte ratio, PLR)等,已被用来分析炎症与肿瘤生存的关系。已经有文献报道,NLR、MLR 和 PLR 不仅是实体瘤和血液系统恶性肿瘤的独立预后因素^[5-6],而且可能是 MM 的预后因素^[5,7-9]。然而,上述指标与接受硼替佐米治疗的初诊 MM 患者预后的相关性却鲜有报道。因此,本研究回顾性分析 81 例初治 MM 患者的临床资料,旨在探讨 NLR、MLR 及 PLR 在接受硼替佐米治疗的初诊 MM 患者预后中的价值。

1 资料与方法

1.1 资料

收集 2011-01—2018-01 于山西医科大学新诊断的接受硼替佐米治疗的 81 例 MM 患者的临床资料,诊断均符合 2014 年国际骨髓瘤工作组(IMWG)的诊断标准^[10]。所有患者均接受含硼替佐米的方案治疗,且均接受 2 个疗程或 2 个疗程以上硼替佐米方案治疗。

1.2 治疗方案

所有患者均接受含硼替佐米的方案治疗,具体方案包括 BD 方案:硼替佐米 1.3 mg/m², d1, 4, 8, 11, 地塞米松 20 mg d1~2, d4~5, d8~9, d11~12; PAD 方案:硼替佐米 1.3 mg/m², d1, 4, 8, 11, 阿霉素 9 mg/m² d1~4, d8~11, 地塞米松 20 mg d1~2, d4~5, d8~9, d11~12; BDT 方案:硼替佐米 1.3

mg/m² d1, 4, 8, 11, 沙利度胺 100~200 mg/晚, 地塞米松 20 mg d1~2, d4~5, d8~9, d11~12; BCD 方案:硼替佐米 1.3 mg/m² d1, 4, 8, 11, 环磷酰胺 500 mg/m² d1, 8, 地塞米松 20 mg d1~2, d4~5, d8~9, d11~12。

1.3 疗效评价

疗效评价参照 2014 年 IMWG 的疗效标准,分为完全缓解(CR)、非常好的部分缓解、部分缓解、疾病稳定、疾病进展。

1.4 随访

所有患者均采用电子病历及电话进行随访,随访截止至 2018 年 1 月,中位随访 17(1~87)个月。总生存期(overall survival, OS)定义为开始接受硼替佐米治疗至死亡或末次随访日期止;无进展生存期(progression-free survival, PFS)定义为开始接受硼替佐米治疗至出现进展或死亡或末次随访日期止。

1.5 统计学处理

采用 SPSS 21.0 对数据进行统计分析。分类计数资料均采用例数(百分比)表示,无序分类资料组间比较采用 χ^2 检验;有序分类资料组间比较采用 Mann-Whitney U 检验。采用 ROC 曲线对 NLR、MLR、PLR 的最佳界值进行分析。生存分析采用 Kaplan-Meier 法,预后单因素分析采用 Log-rank 检验,预后多因素分析采用 COX 回归模型。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般临床资料

81 例患者中,男 40 例,女 41 例;中位年龄 59(39~82)岁,年龄 ≥ 65 岁的患者 23 例;骨髓瘤分型:IgG 型 32 例, IgA 型 16 例,轻链型 30 例,不分泌型 2 例, IgM 型 1 例;DS 分期 I 期 5 例, II 期 10 例, III 期 66 例;ISS 分期 I 期 10 例, II 期 31 例, III 期 40 例;其中 10 例接受自体造血干细胞移植(ASCT)。

2.2 ROC 曲线判断 NLR、MLR、PLR 的界值

外周血 NLR 的界值为 1.53,曲线下面积为 0.543,灵敏度为 70.0%,特异度为 43.9%;外周血 MLR 的界值为 0.14,曲线下面积为 0.539,灵敏度为 95.0%,特异度为 26.8%;外周血 PLR 的界值为 54.48, PLR 曲线下面积为 0.467,灵敏度为 97.5%,特异度为 9.8%。NLR、MLR、PLR 预测 PFS 结局的 ROC 曲线见图 1。

2.3 不同 NLR、MLR、PLR 组临床资料及疗效比较

高 NLR 组和低 NLR 组在骨髓瘤分型轻链型、

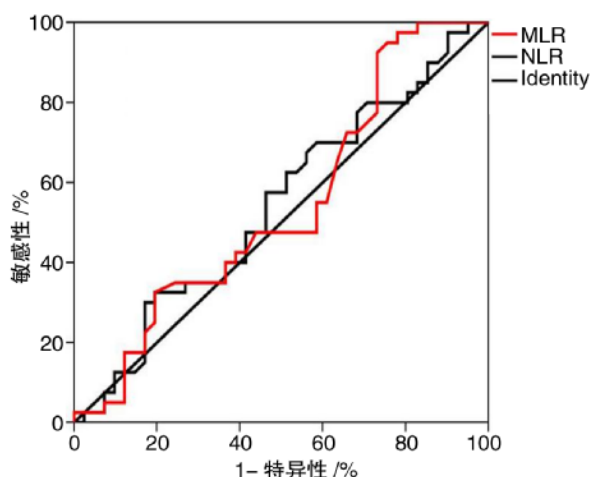


图1 NLR、MLR、PLR预测PFS结局的ROC曲线

单核细胞、血清白蛋白、肌酐方面差异有统计学意义($P < 0.05$)。然而,高、低 MLR、PLR 组在各项基线资料方面差异无统计学意义($P > 0.05$)。81 例患者中,可进行疗效评价 59 例(72.84%),其中获得 CR 19 例(32.20%)。不同 MLR 组疗效评价的缓解深度(获得 CR)差异有统计学意义($P = 0.039$),但不同 NLR、PLR 组疗效评价差异无统计学意义($P > 0.05$)。详见表 1。

2.4 不同 NLR、MLR、PLR 组 OS 及 PFS 比较

高 MLR 组和低 MLR 组间 OS 和 PFS 均差异有统计学意义(均 $P < 0.05$),见图 2c、d,但高 NLR 组和低 NLR 组及高 PLR 组和低 PLR 组间 OS 和 PFS 均差异无统计学意义(均 $P > 0.05$),见图 2a、b 及图 2e、f。

2.5 不同 NLR、MLR、PLR 组生存期比较

单因素分析:将性别、年龄、中性粒细胞、淋巴细胞、单核细胞、血小板、血红蛋白、白蛋白、球蛋白、 β -2 微球蛋白、LDH、肌酐、血钙、浆细胞、DS 分期、ISS 分期等因素进行预后分析。结果显示,单核细胞 $\geq 0.6 \times 10^9/L$ 、MLR ≥ 0.14 、肌酐 $\geq 177 \text{ mmol/L}$ 、DS 分期 III 期可能是影响患者 OS 的不良预后因素;单核细胞 $\geq 0.6 \times 10^9/L$ 、MLR ≥ 0.14 、血钙 $\geq 2.25 \text{ mmol/L}$ 、DS 分期 III 期可能是影响患者 PFS 的不良预后因素。

多因素分析:以单因素分析中有统计学意义的因素进行多因素分析,结果显示,MLR ≥ 0.14 和 DS III 期是影响患者 OS 和 PFS 的独立不良预后因素(表 2、3)。

2.6 ISS 各分期不同 MLR 组预后比较

ISS 各分期不同 MLR 组 OS 比较结果显示,ISS II 期不同 MLR 组 OS 差异无统计学意义($P > 0.05$),ISS III 期高、低 MLR 组 OS 差异有统计学意义($P < 0.05$,表 4)。ISS 各分期不同 MLR 组 PFS 比较结果显示,ISS II 期不同 MLR 组 PFS 差异无

统计学意义($P > 0.05$),ISS III 期高、低 MLR 组 PFS 差异有统计学意义($P < 0.05$,表 5)。

3 讨论

骨髓微环境在 MM 细胞生长和存活中具有重要作用。单核细胞来源的细胞在 MM 存活中具有至关重要的作用。一些单核细胞衍生细胞(MDSCs),巨噬细胞、骨髓来源的抑制细胞和树突状细胞在免疫抑制中具有重要作用。MM 细胞通过募集 MDSCs 形成 MM 存活的免疫抑制的微环境^[5]。

硼替佐米是第一代的蛋白酶体抑制剂^[11],除了对骨髓瘤细胞的直接细胞毒性作用外,还通过免疫调节发挥许多作用。Dosani 等^[12]对 304 例接受新药治疗的 MM 患者的回顾性分析显示,外周血淋巴细胞与单核细胞比值是预后免疫生物标志物,且是 OS 和 PFS 的独立预后因素。Romano 等^[13]回顾性分析了 208 例使用新药治疗的 MM 患者的 NLR 和 MLR,其中 84 例(40%)接受硼替佐米治疗,77 例(37%)接受来那度胺或沙利度胺治疗,47 例(23%)接受来那度胺或沙利度胺与硼替佐米的联合治疗,95%的患者接受单或双自体干细胞移植作为巩固治疗。结果显示,NLR ≥ 2 患者的 PFS 比 NLR < 2 患者短(22.8 : 39.7 个月, $P = 0.025$),MLR < 3.6 的患者 PFS 较 MLR ≥ 3.6 的患者短(18.5 : 40.5 个月, $P = 0.0003$),进一步多因素分析证实,MLR、中性粒细胞和单核细胞是 PFS 的独立预后因素,同时发现,MLR < 3.6 与所有治疗组的不良预后相关,但 NLR 仅与来那度胺或沙利度胺治疗患者的预后相关。本研究结果表明,MLR 是接受硼替佐米治疗的初诊 MM 患者 OS 和 PFS 的独立预后因素,但 NLR、PLR 与患者的 OS 和 PFS 无明显相关性。证实了 Romano 等的结果,并且表明 NLR 和 MLR 可能具有不同的生物学意义,它们在不同的患者亚群中具有预后意义。这种差异可能与中性粒细胞和单核细胞在支持骨髓瘤生长的复杂骨髓微环境中具有不同的作用有关。Lee 等^[4]回顾性分析了 176 例接受硼替佐米治疗的 MM 患者衍生的 NLR(dNLR),结果显示,在 dNLR ≥ 1.51 的患者中,OS 的持续时间较短,CR 率较低。NLR 对 MM 患者预后影响的具体机制尚不完全清楚,可能的机制是:中性粒细胞可能反映了骨髓细胞亚群,MDSCs 的免疫抑制能力。已发现在 MM 患者的外周血和骨髓中都发现有 MDSCs 的累积,这些细胞与中性粒细胞在功能和表型方面具有许多相似性。同时,由于 T 细胞克隆扩增,较高 T 辅助细胞 17 和较低 T 调节细胞具有抗肿瘤活性,可能与 MM 患者的较长存活相关^[14]。

一项针对 509 例使用沙利度胺或硼替佐米治疗 MM 患者的回顾性研究显示^[6],高 NLR、MLR 以及低 PLR 与不利的临床病理特征相关,并且

表 1 不同 NLR、MLR、PLR 组临床资料比较

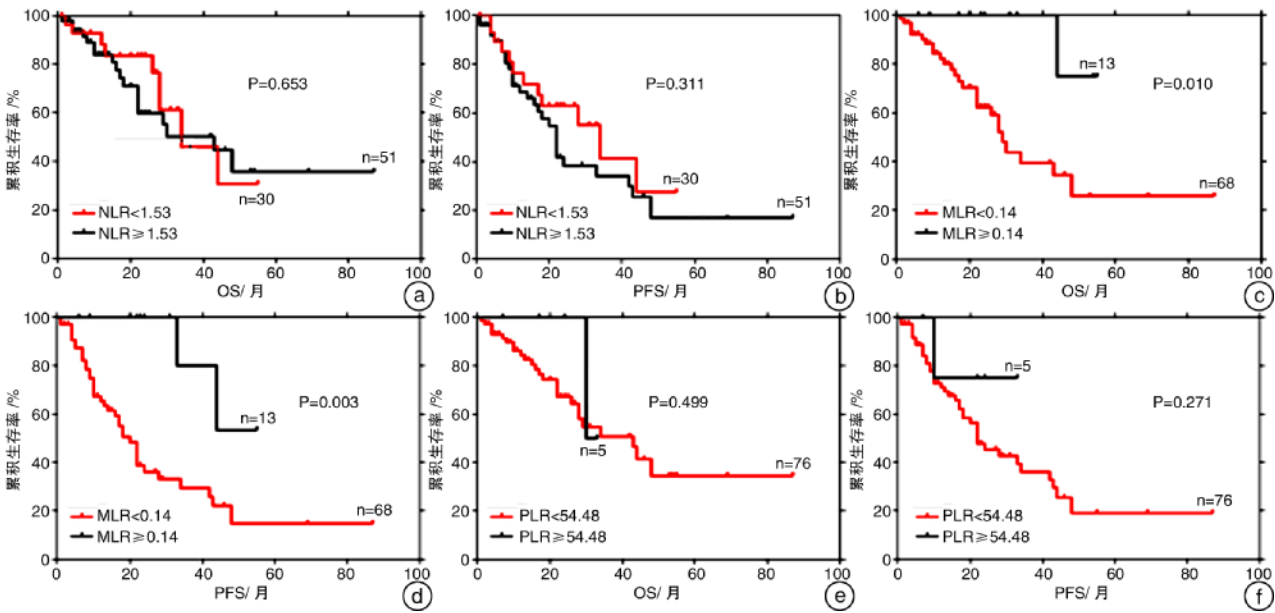
例(%)

指标	NLR		χ^2/Z	P	MLR		χ^2/Z	P	PLR		χ^2/Z	P
	<1.53	≥1.53			<0.14	≥0.14			<54.48	≥54.48		
性别			1.011	0.315			0.065	0.799			0.188	0.665
男	17(56.7)	23(45.1)			6(46.2)	34(50.0)			2(40.0)	38(50.0)		
女	13(43.3)	28(54.9)			7(53.8)	34(50.0)			3(60.0)	38(50.0)		
年龄			0.070	0.791			0.215	0.643			2.113	0.146
<65 岁	22(73.3)	36(70.6)			10(76.9)	48(70.6)			5(100.0)	53(69.7)		
≥65 岁	8(26.7)	15(29.4)			3(23.1)	20(29.4)			0	23(30.3)		
DS 分期			-0.369	0.712			-0.600	0.549			-1.089	0.276
I 期	3(10.0)	2(3.9)			2(15.4)	3(4.4)			0	5(6.6)		
II 期	3(10.0)	7(13.7)			1(7.7)	9(13.2)			0	10(13.2)		
III 期	24(80.0)	42(82.4)			10(76.9)	56(82.4)			5(100.0)	61(80.3)		
ISS 分期			-0.448	0.654			-0.255	0.798			-1.450	0.147
I 期	2(6.7)	8(15.7)			0	10(14.7)			0	10(13.2)		
II 期	13(43.3)	18(35.3)			7(53.8)	24(35.3)			1(20.0)	30(39.5)		
III 期	15(50.0)	25(49.0)			6(46.2)	34(50.0)			4(80.0)	36(47.4)		
骨髓瘤分型			14.309	0.003			0.998	0.802			6.361	0.095
IgA	4(13.3)	12(23.5)			3(23.1)	13(19.1)			1(20.0)	15(19.7)		
IgG	19(63.3)	13(25.5)			6(46.2)	26(38.2)			3(60.0)	29(38.2)		
轻链	5(16.7)	25(49.0)			4(30.8)	26(38.2)			0	30(39.5)		
其他	2(6.7)	1(2.0)			0	3(4.4)			1(20.0)	2(2.6)		
中性粒细胞≥6.3 ×10 ⁹ /L	0	3(5.9)	1.833	0.176	0	3(4.4)	0.596	0.440	0	3(3.9)	0.205	0.651
淋巴细胞≤1.1× 10 ⁹ /L	6(20.0)	16(31.4)	1.235	0.266	2(15.4)	20(29.4)	1.085	0.297	0	22(28.9)	1.987	0.159
单核细胞≥0.6× 10 ⁹ /L	1(3.3)	14(27.5)	7.281	0.007	0	15(22.1)	3.519	0.061	1(20.0)	14(18.4)	0.008	0.930
血小板≥125× 10 ⁹ /L	9(30.0)	8(15.7)	2.334	0.127	4(30.8)	13(19.1)	0.893	0.345	5(100.0)	12(15.8)	20.062	0.000
血红蛋白≤100 g/L	19(63.3)	32(62.7)	0.003	0.958	9(69.2)	42(61.8)	0.261	0.610	4(80.0)	47(61.8)	0.663	0.415
白蛋白≥35 g/L	9(30.0)	29(56.9)	5.473	0.019	5(38.5)	33(48.5)	0.444	0.505	1(20.0)	37(48.7)	1.550	0.213
球蛋白≥40 g/L	20(66.7)	18(35.3)	7.465	0.006	8(61.5)	30(44.1)	1.33	0.249	4(80.0)	34(44.7)	2.342	0.126
β-2 微球蛋白 ≥5.5 mg/L	14(46.7)	21(41.2)	0.232	0.630	6(46.2)	29(42.6)	0.055	0.815	4(80.0)	31(40.8)	2.939	0.086
LDH≥250 U/L	2(6.7)	10(19.6)	2.507	0.113	2(15.4)	10(14.7)	0.004	0.950	0	12(15.8)	0.927	0.336
肌酐≥177 mmol/L	1(3.3)	14(27.5)	7.281	0.007	0	15(22.1)	3.519	0.061	0	15(19.7)	1.211	0.271
血钙≥2.52 mmol/L	3(10.0)	9(17.6)	0.875	0.350	1(7.7)	11(16.2)	0.622	0.430	0	12(15.8)	0.927	0.336
浆细胞≤10%	3(10.0)	4(7.8)	0.111	0.739	2(15.4)	5(7.4)	0.892	0.345	0	7(9.2)	0.504	0.478
疗效												
CR	6(28.6)	13(34.2)	0.197	0.657	6(60.0)	13(26.5)	4.261	0.039	1(20.0)	18(33.3)	0.373	0.542
<CR	15(71.4)	25(65.8)			4(40.0)	36(73.5)			4(80.0)	36(66.7)		
ASCT												
否	28(93.3)	43(84.3)	1.420	0.233	10(76.9)	61(89.7)	1.648	0.199	3(60.0)	68(89.5)	3.766	0.052
是	2(6.7)	8(15.7)			3(23.1)	7(10.3)			2(40.0)	8(10.5)		

对 MM 的预后具有不利的影响。而且,高 NLR、低 PLR 是 PFS 的独立不良预后因素。但三者对于不同治疗组生存的影响未进行进一步分析。血小板增多症在实体瘤患者中很常见,因为血小板是炎症反应的一部分。并且,较高的血小板与淋巴细胞比率与几种类型癌症的不良预后相关。MM 患者通过升高的血浆可溶性 P-选择素显示血小板活化的证据,并且对治疗诱导的血栓形成高度敏感。重要的是,活化的血小板分泌许多细胞因子,这些细胞因子是骨髓瘤细胞(包括 IL-6、VEGF、SDF-1 α 和 IGF-1)生长所必需的,这表明血小板可能影响 MM

的微环境^[5]。然而,随着骨髓中恶性细胞的扩增,在 MM 中经常观察到血小板减少症。因此,PLR 不仅是炎症标志物,而且是 MM 中肿瘤负荷和侵袭性的标志物。

Lee 等^[4]对新药治疗 MM 患者的回顾性研究发现,高 NLR 对预后的影响与诱导方案的类型无关,不论是蛋白酶体抑制剂、免疫调节剂还是两者的组合,同 Lee 等的研究结果一致;但 Zhou 等^[15]在使用硼替佐米初始治疗的 MM 患者中,高 NLR(>2.95)与较差的 OS 相关,在该队列中它不是独立的



a:高 NLR 组和低 NLR 组间 OS 比较;b:高 NLR 组和低 NLR 组间 PFS 比较;c:高 MLR 组和低 MLR 组间 OS 比较;d:高 MLR 组和低 MLR 组间 PFS 比较;e:高 PLR 组和低 PLR 组间 OS 比较;f:高 PLR 组和低 PLR 组间 PFS 比较。

图 2 不同 NLR、MLR、PLR 组生存曲线比较

表 2 影响患者 OS 预后的多因素分析

因素	B	Wald χ^2	P	HR	95%CI for HR	
					Lower	Higher
单核细胞 $\geq 0.6 \times 10^9/L$	0.661	2.128	0.145	1.936	0.797	4.706
MLR ≥ 0.14	2.128	4.236	0.040	8.400	1.107	63.744
DS Ⅲ期	1.680	5.089	0.024	5.364	1.246	23.083
肌酐 ≥ 177 mmol/L	0.001	0.362	0.547	1.001	0.998	1.003

表 3 影响患者 PFS 预后的多因素分析

因素	B	Wald χ^2	P	HR	95%CI for HR	
					Lower	Higher
单核细胞 $\geq 0.6 \times 10^9/L$	0.447	1.280	0.258	1.563	0.721	3.390
MLR ≥ 0.14	1.811	5.969	0.015	6.116	1.431	26.149
血钙 ≥ 2.52 mmol/L	0.395	0.960	0.327	1.484	0.674	3.269
DS Ⅲ期	1.096	4.727	0.030	2.992	1.114	8.035

表 4 ISS 各分期高、低 MLR 组 OS 比较

ISS 分期	OS / 月	例数	OS / 月	χ^2	P
I 期 (n=10)	35.95	MLR<0.14 0 MLR ≥ 0.14 10	— 24.10	—	—
II 期 (n=31)	55.93	MLR<0.14 7 MLR ≥ 0.14 24	29.29 23.00	1.026	0.311
III 期 (n=40)	31.06	MLR<0.14 6 MLR ≥ 0.14 34	29.17 14.41	5.355	0.021

表 5 ISS 各分期高、低 MLR 组 PFS 比较

ISS 分期	PFS / 月	例数	PFS / 月	χ^2	P
I 期 (n=10)	31.06	MLR<0.14 0 MLR ≥ 0.14 10	— 18.90	—	—
II 期 (n=31)	38.80	MLR<0.14 7 MLR ≥ 0.14 24	26.29 23.04	1.800	0.180
III 期 (n=40)	27.05	MLR<0.14 6 MLR ≥ 0.14 34	30.00 12.09	7.136	0.008

预后因素。本研究中,NLR、PLR 对于接受硼替佐米治疗的初治 MM 患者的预后无明显预测价值。表明 NLR、PLR 作为结果预测指标的功能可能与治疗方案的类型有关,这表明在特定的临床环境

中,NLR、PLR 可能不是了解潜在抗骨髓瘤机制的最佳标志物。以前的研究表明,硼替佐米治疗可改善 MM 患者的缓解深度和 OS,无论诊断时 ISS 分期和染色体异常如何。硼替佐米的独特机制可能

会改善不良预后因素的影响,表明在这样的人群中需要其他预后因素。

影响 MM 患者的预后因素范围广泛,每天都有新的因素被发现。一些特殊检查,如细胞遗传学检查和基因表达谱等,由于价格昂贵,无法广泛开展,而外周血 NLR、MLR、PLR 作为经济、简单的预后指标,在临床工作中方便应用,与其他预后指标结合,可以更好的进行预后判断,为精确诊断及个体化治疗提供依据。但我们的研究存在一些局限性,由于缺乏部分患者的遗传学资料,没有分析 NLR、MLR、PLR 与遗传学异常之间的关系。其次,NLR、MLR、PLR 没有标准化的界值,在生存分析中,使用的界值不同。

总之,我们的研究结果表明,在接受硼替佐米治疗前,MLR 是患者 OS 和 PFS 的独立预后因素,同时其可以改善 ISS 分期系统,高 MLR 与 ISS III 期患者较短的生存相关,MLR 可以作为接受硼替佐米治疗的初诊 MM 患者预后简便、可靠的标志物。

参考文献

- [1] Mu S, Ai L, Fan F, et al. Prognostic role of neutrophil-lymphocyte ratio in multiple myeloma: a dose-response meta-analysis[J]. *Onco Targets Ther*, 2018, 11: 499—507.
- [2] Kim DS, Yu ES, Kang KW, et al. Myeloma prognostic index at diagnosis might be a prognostic marker in patients newly diagnosed with multiple myeloma[J]. *Korean J Intern Med*, 2017, 32: 711—721.
- [3] 史青林, 顾炎, 沈旭星, 等. 修订的国际分期系统对初诊多发性骨髓瘤的预后意义[J]. *临床血液学杂志*, 2018, 31(5): 359—364.
- [4] Lee GW, Park SW, Go SI, et al. The derived neutrophil-to-lymphocyte ratio is an independent prognostic factor in transplantation ineligible patients with multiple myeloma[J]. *Acta Haematol*, 2018, 140: 146—156.
- [5] Solmaz Medeni S, Acar C, Olgun A, et al. Can neutrophil-to-lymphocyte ratio, monocyte-to-lymphocyte ratio and platelet-to-lymphocyte ratio at day +100 be used as a prognostic marker in multiple myeloma patients with autologous transplantation? [J]. *Clin Transplant*, 2018: e13359.
- [6] Shi L, Qin X, Wang H, et al. Elevated neutrophil-to-lymphocyte ratio and monocyte-to-lymphocyte ratio and decreased platelet-to-lymphocyte ratio are associated with poor prognosis in multiple myeloma[J]. *Oncotarget*, 2017, 8: 18792—18801.
- [7] Wongrakpanich S, George G, Chaiwatcharayut W, et al. The prognostic significance of neutrophil-to-lymphocyte and platelet-to-lymphocyte ratios in patients with multiple myeloma[J]. *J Clin Lab Anal*, 2016, 30: 1208—1213.
- [8] Romano A, Laura Parrinello N, Cerchione C, et al. The NLR and LMR ratio in newly diagnosed MM patients treated upfront with novel agents[J]. *Blood Cancer J*, 2017, 7: 649.
- [9] Mu S, Ai L, Fan F, et al. Prognostic role of neutrophil-lymphocyte ratio in multiple myeloma: a dose-response meta-analysis[J]. *Onco Targets Ther*, 2018, 11: 499—507.
- [10] Kyle RA, Rajkumar SV. Criteria for diagnosis, staging, risk stratification and response assessment of multiple myeloma[J]. *Leukemia*, 2014, 28: 980—980.
- [11] 吴文, 王焰, 高晓东, 等. PAD 方案治疗初治多发性骨髓瘤的临床疗效[J]. *临床血液学杂志*, 2017, 30(3): 210—213.
- [12] Dosani T, Covut F, Beck R, et al. Significance of the absolute lymphocyte/monocyte ratio as a prognostic immune biomarker in newly diagnosed multiple myeloma[J]. *Blood Cancer J*, 2017, 7: e579.
- [13] Romano A, Laura Parrinello N, Cerchione C, et al. The NLR and LMR ratio in newly diagnosed MM patients treated upfront with novel agents[J]. *Blood Cancer J*, 2017, 7: 649.
- [14] Onec B, Okutan H, Albayrak M, et al. The predictive role of the neutrophil/lymphocyte ratio in survival with multiple myeloma: a single center experience[J]. *J Clin Lab Anal*, 2016, 31(2). doi: 10. 1002/jcla. 22032. Epub 2016 Aug 8.
- [15] Zhou X, Wang J, Xia J, et al. Evaluation of neutrophil-to-lymphocyte ratio in newly diagnosed patients receiving borte-zomib-based therapy for multiple myeloma[J]. *Cancer Biomark*, 2018, 22: 43—48.

(收稿日期: 2019-01-14)