

• 论著-临床研究 •

基于炎症指数的评分系统作为初诊多发性骨髓瘤
患者预后标志的研究*石巧梅¹ 朱宏¹ 齐铭¹ 葛娇¹ 陆炎炎¹ 尹玲玲¹ 刘宁洒¹
李玉陶¹ 李护君¹ 徐开林¹ 李振宇¹

【摘要】 目的:研究由红细胞分布宽度(RDW)、中性粒细胞淋巴细胞比值(NLR)、血小板计数(PLT)三个指标组成的炎症预后评分系统(IPSI)作为初诊多发性骨髓瘤(MM)患者预后判断价值。方法:回顾性分析 2014 年 1 月—2019 年 4 月在徐州医科大学附属医院血液科收治的 180 例初诊 MM 患者的临床指标,研究相关炎症标志物对生存的预后价值。IPSI 包含的 RDW、NLR、PLT 的截止值由参考文献获得。并将高 RDW(RDW>14%)、高 NLR(NLR>2)或低 PLT(PLT≤150×10⁹/L)评分各 1 分。根据所得评分形成 IPSI,将患者分为低危组(0 分)、中危组(1 分)和高危组(2~3 分)。结果:不同 IPSI 组间的无进展生存期(PFS)及总生存期(OS)差异均有统计学意义(均 P<0.001)。多因素分析显示,IPSI 是 PFS(中危组 HR 2.338,95%CI 1.235~4.428,高危组 HR 4.048,95%CI 2.154~7.606,P<0.001)及 OS(中危组 HR 3.349,95%CI 1.163~9.646,高危组 HR 8.410,95%CI 3.021~23.412,P<0.001)的独立预后因素。重要的是,IPSI 可作为国际分期系统(ISS)的补充,IPSI 亚组间的 OS 差异有统计学意义(ISS I 期,P=0.001;ISS II 期,P=0.008;ISS III 期,P=0.008)。结论:由 RDW、NLR、PLT 组成的 IPSI 可作为有效预测初诊 MM 患者预后判断标志物,并可作为 ISS 分期的有益补充。

【关键词】 多发性骨髓瘤;红细胞分布宽度;中性粒细胞与淋巴细胞比值;血小板计数;预后

DOI:10.13201/j.issn.1004-2806.2021.07.003

[中图分类号] R733.3 [文献标志码] A

The study of inflammatory index based on scoring system as a prognostic
marker for newly diagnosed multiple myelomaSHI Qiaomei ZHU Hong QI Ming GE Jiao LU Yanyan YIN Lingling
LIU Ningsa LI Yutao LI Hujun XU Kailin LI Zhenyu

(Department of Hematology, Affiliated Hospital of Xuzhou Medical University, Xuzhou, 221002, China)

Correspondence author: LI Zhenyu, E-mail: lizhenyumd@163.com

Abstract Objective: To study the prognostic value of inflammatory prognosis scoring system (IPSI) composed of red blood cell distribution width (RDW), neutrophil lymphocyte ratio (NLR) and platelet count (PLT) in newly diagnosed multiple myeloma (NDMM) patients. **Methods:** The clinical data of 180 NDMM patients in the Department of Hematology, Affiliated Hospital of Xuzhou Medical University from January 2014 to April 2019 were retrospectively analyzed, and the prognostic value of related inflammatory markers for survival was studied. The cut-off values of RDW, NLR and PLT included in IPSI were obtained from references. High RDW (RDW>14%), high NLR (NLR>2) or low PLT (PLT≤150×10⁹/L) were scored 1 point respectively. The patients were divided into low-risk group (0 point), medium-risk group (1 point) and high-risk group (2-3 points). **Results:** There were significant differences in progression-free survival (PFS) and overall survival (OS) between different IPSI groups (P<0.001). Multivariate analysis showed that IPSI was an independent prognostic factor for PFS (medium-risk group HR 2.338, 95%CI 1.235-4.428, high-risk group HR 4.048, 95%CI 2.154-7.606, P<0.001) and OS (medium-risk group HR 3.349, 95%CI 1.163-9.646, high-risk group HR 8.410, 95%CI 3.021-23.412, P<0.001). Importantly, IPSI can be used as a supplement to the international staging system (ISS), and there were significant differences in OS between IPSI subgroups (ISS stage I, P=0.001; ISS stage II, P=0.008; ISS stage III, P=0.008). **Conclusion:** IPSI composed of RDW, NLR and PLT can be used as an effective prognostic marker for NDMM patients.

Key words multiple myeloma; red blood cell distribution width; neutrophil to lymphocyte ratio; platelet count; prognosis

*基金项目:江苏省医学重点人才项目(No.:ZDRCA2016052)

¹徐州医科大学附属医院血液科(江苏徐州,221002)

通信作者:李振宇,E-mail:lizhenyumd@163.com

多发性骨髓瘤(multiple myeloma, MM)是一种以浆细胞异常增殖和产生单克隆免疫球蛋白为特征的血液系统恶性疾病,发病率居血液系统恶性疾病的第2位^[1-2]。随着硼替佐米和来那度胺等新型药物、造血干细胞移植及CAR-T等治疗的应用,MM的预后得到了明显改善。然而,MM仍是一类不可治愈性疾病,不同危险分层的患者预后也不同,因此及早精确识别高危人群,进而选择适当治疗方案可能会提高缓解率和延长总存活率。目前的预后评估系统较多,包括ISS分期、R-ISS分期和mSMART分期等,以及最早的评估肿瘤负荷的DS分期,但并没有考虑宿主自身炎症反应的影响。已有研究表明,炎症细胞在肿瘤生长和MM进展中发挥至关重要的作用^[3]。因此,探索宿主炎症指标并综合判断预后具有重要的意义。

1 资料与方法

1.1 资料

对2014年1月—2019年4月在徐州医科大学附属医院血液科就诊的180例初诊MM患者资料进行回顾性分析,诊断均符合2014年国际骨髓瘤工作组(IMWG)的标准^[4]。同时排除意义未明的单克隆丙种球蛋白病、冒烟型多发性骨髓瘤、孤立性浆细胞瘤、原发性巨球蛋白血症或原发性浆细胞白血病、骨髓增生异常综合征、慢性再生障碍性贫血、慢性肺部疾病、严重感染及原发性或获得性免疫性疾病等。本研究初步纳入241例初诊MM患者,其中失访45例(18.67%),因IgD、IgM、不分泌型病例数较少,分别只有5例(2.07%)、3例(1.24%)、8例(3.32%),未将上述分型列入统计分析。最终有180例患者入组。所有患者均接受以硼替佐米为基础的化疗方案,包括BD/PAD/VCD等。

1.2 观察指标

收集确诊为MM患者第1次化疗前包括性别、年龄、ISS分期、诊断分型、外周血中性粒细胞计数、淋巴细胞计数、红细胞分布宽度(RDW)、血小板计数(PLT)、血红蛋白(Hb)、血沉(ESR)、血清钙离子(Ca^{2+})、血清白蛋白(Alb)、血清乳酸脱氢酶(LDH)、血清尿素氮(BUN)、 β_2 -微球蛋白(β_2 -MG)、血肌酐(sCr)、骨髓浆细胞比例(BMPC)、是否有染色体异常(1q21扩增、IgH基因重排、13q14-)。中性粒细胞淋巴细胞比值(neutrophil lymphocyte ratio, NLR)是用绝对中性粒细胞计数除以绝对淋巴细胞计数得到的。炎症预后评分系统(inflammatory prognosis scoring system, IPSI)的3个指数,即根据Zhou等^[5]确定RDW最佳截断值,将患者分为低RDW组($\text{RDW} \leq 14\%$)和高RDW组($\text{RDW} > 14\%$);根据Li等^[6]确定NLR最佳截断值,将患者分为低NLR组($\text{NLR} \leq 2$)和高

NLR组($\text{NLR} > 2$);根据Terebelo等^[7]确定PLT的最佳截断值,将患者分为低PLT组($\text{PLT} \leq 150 \times 10^9/\text{L}$)和高PLT组($\text{PLT} > 150 \times 10^9/\text{L}$)。

1.3 随访

无进展生存期(progress-free survival, PFS)定义为从疾病确诊到第一次疾病进展或死亡时间,若无上述事件即为末次随访时间。总生存期(overall survival, OS)定义为从疾病确诊至任何原因引起死亡的时间或末次随访时间。随访时间截止至2020年9月。中位随访时间为29个月,随访方式采用查阅病例、门诊随访及电话随访。

1.4 统计学处理

采用SPSS 21.0对数据进行统计分析。分类计数资料以例数(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Kaplan-Meier生存分析对不同组间患者累积PFS及OS率进行比较。采用COX比例风险模型筛选影响患者预后的相关因素。检验水准均为 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 不同NLR、RDW、PLT水平患者临床特征比较

180例MM患者中,男110例(61.1%),女70例(38.9%);中位年龄63(28~83)岁,年龄 ≤ 65 岁108例(60.0%),年龄 > 65 岁72例(40.0%);IgG型78例(43.3%),IgA型45例(25.0%),轻链型57例(31.7%);ISS I期53例(29.4%),ISS II期45例(25.0%),ISS III期82例(45.6%); $\text{Hb} > 85 \text{ g/L}$ 有85例(47.2%), $\text{ESR} > 85 \text{ mm/h}$ 有83例(46.1%), $\text{Ca}^{2+} > 2.25 \text{ mmol/L}$ 有112例(62.2%), $\text{BUN} > 7.5 \text{ U/L}$ 有74例(41.1%), $\text{sCr} > 177 \mu\text{mol/L}$ 有32例(17.8%), $\text{Alb} > 35 \text{ g/L}$ 有98例(54.4%), $\text{LDH} > 250 \text{ U/L}$ 有58例(32.2%); β_2 -MG $< 3500 \text{ ng/mL}$ 有30例(16.7%), $3500 \leq \beta_2$ -MG $< 5500 \text{ ng/mL}$ 有42例(23.3%), β_2 -MG $\geq 5500 \text{ ng/mL}$ 有108例(60.0%);BMPC $> 30\%$ 有100例(55.6%);以硼替佐米为基础的化疗150例(83.3%),接受自体干细胞移植者(ASCT)11例(6.1%),行CAR-T治疗者19例(10.6%);1q21扩增有107例(59.4%),13q14-有77例(42.8%),Rb缺失有79例(43.9%),IgH重排有98例(54.4%)。

不同NLR水平间性别、年龄、诊断分型、ISS分期、 $\text{Hb} > 85 \text{ g/L}$ 、 $\text{ESR} > 85 \text{ mm/h}$ 、 $\text{BUN} > 7.5 \text{ U/L}$ 、 $\text{Alb} > 35 \text{ g/L}$ 、 $\text{LDH} > 250 \text{ U/L}$ 、BMPC $> 30\%$ 、治疗方式、1q21扩增、13q14-、Rb缺失、IgH重排人数所占比例差异均无统计学意义($P > 0.05$)。NLR > 2 水平组 $\text{Ca}^{2+} > 2.25 \text{ mmol/L}$ 、

sCr>177 μmol/L、β2-MG≥5500 ng/mL 人数所占比例均明显高于 NLR≤2 水平组,差异均有统计学意义(P<0.05)(表 1)。低 RDW 组和高 RDW 组间患者性别、年龄、诊断分型、Ca²⁺>2.25 mmol/L、BUN>7.5 U/L、LDH>250 U/L、BMPC>30%、治疗方式、1q21 扩增、13q14-、Rb 缺失、IgH 重排人数所占比例差异均无统计学意义(P>0.05)。RDW>14%水平组 ESR>85 mm/h 人数所占比例明显高于 RDW≤14%水平组, Hb>85 g/L、sCr>177 μmol/L、Alb>35 g/L、ISS 分期 I 期、β2-MG≥5500 ng/mL 人数所占比例均明显低于 RDW≤14%水平组,差异均有统计学意义

(P<0.05)(表 2)。不同 PLT 水平组间患者性别、年龄、诊断分型、ESR>85 mm/h、Ca²⁺>2.25 mmol/L、BUN>7.5 U/L、sCr>177 μmol/L、Alb>35 g/L、LDH>250 U/L、BMPC>30%、β2-MG、治疗方式、1q21 扩增、13q14-、Rb 缺失、IgH 重排人数所占比例差异均无统计学意义(P>0.05)。PLT≤150×10⁹/L 水平组 Hb>85 g/L 人数所占比例明显低于 PLT>150×10⁹/L 水平组, PLT≤150×10⁹/L 水平组 ISS 分期 III 期明显高于 PLT>150×10⁹/L 水平组,差异有统计学意义(P<0.05)(表 3)。

表 1 不同 NLR 水平间患者临床特征比较

临床特征	例数	NLR		χ ²	P
		≤2(94 例)	>2(86 例)		
性别				2.777	0.096
男	110	52(55.3)	58(67.4)		
女	70	42(44.7)	28(32.6)		
年龄				0.033	0.855
≤65 岁	108	57(60.6)	51(59.3)		
>65 岁	72	37(39.4)	35(40.7)		
诊断分型				1.462	0.481
IgA	45	25(26.6)	20(23.3)		
IgG	78	43(45.7)	35(40.7)		
轻链型	57	26(27.7)	31(36.0)		
ISS 分期				-1.791	0.073
I 期	53	32(34.0)	21(24.4)		
II 期	45	25(26.6)	20(23.3)		
III 期	82	37(39.4)	45(52.3)		
Hb>85 g/L	85	45(47.9)	40(46.5)	0.033	0.855
ESR>85 mm/h	83	42(44.7)	41(47.7)	0.162	0.687
Ca ²⁺ >2.25 mmol/L	112	52(55.3)	60(69.8)	3.988	0.046
BUN>7.5 U/L	74	35(37.2)	39(45.3)	1.222	0.269
sCr>177 μmol/L	32	11(11.7)	21(24.4)	4.968	0.026
Alb>35 g/L	98	53(56.4)	45(52.3)	0.298	0.585
LDH>250 U/L	58	25(26.6)	33(38.4)	2.852	0.091
β2-MG				-2.198	0.028
<3500 ng/mL	30	21(22.3)	9(10.5)		
3500~5500 ng/mL	42	23(24.5)	19(22.1)		
≥5500 ng/mL	108	50(53.2)	58(67.4)		
BMPC>30%	100	52(55.3)	48(55.8)	0.004	0.947
治疗方式				0.285	0.593
含硼替佐米化疗	150	77(81.9)	73(84.9)		
CAR-T 或 ASCT	30	17(18.1)	13(15.1)		
1q21 扩增	107	53(56.4)	54(62.8)	0.765	0.382
13q14-	77	40(42.6)	37(43.0)	0.004	0.949
Rb 缺失	79	40(42.6)	39(45.3)	0.143	0.706
IgH 重排	98	51(54.3)	47(54.7)	0.003	0.958

表2 不同RDW水平间患者临床特征比较

临床特征	例数	RDW		χ^2	P
		≤14%(68例)	>14%(112例)		
性别				2.064	0.151
男	110	37(54.4)	73(65.2)		
女	70	31(45.6)	39(34.8)		
年龄				1.737	0.188
≤65岁	108	45(66.2)	63(56.2)		
>65岁	72	23(33.8)	49(43.8)		
诊断分型				2.905	0.234
IgA	45	19(27.9)	26(23.2)		
IgG	78	24(35.3)	54(48.2)		
轻链型	57	25(36.8)	32(28.6)		
ISS分期				-2.088	0.037
I期	53	27(39.7)	26(23.2)		
II期	45	15(22.1)	30(26.8)		
III期	82	26(38.2)	56(50.0)		
Hb>85 g/L	85	48(70.6)	37(33.0)	23.941	<0.001
ESR>85 mm/h	83	23(33.8)	60(53.6)	6.640	0.010
Ca ²⁺ >2.25 mmol/L	112	40(58.8)	72(64.3)	0.537	0.464
BUN>7.5 U/L	74	28(41.2)	46(41.1)	0.000	0.989
sCr>177 μmol/L	32	18(26.5)	14(12.5)	5.650	0.017
Alb>35 g/L	98	49(72.1)	49(43.8)	13.671	<0.001
LDH>250 U/L	58	18(26.5)	40(35.7)	1.655	0.198
β2-MG				-3.791	<0.001
<3500 ng/mL	30	18(26.5)	12(10.7)		
3500~5500 ng/mL	42	21(30.9)	21(18.8)		
≥5500 ng/mL	108	29(42.6)	79(70.5)		
BMPC>30%	100	32(47.1)	68(60.7)	3.195	0.074
治疗方式				0.076	0.783
含硼替佐米化疗	150	56(82.4)	94(83.9)		
CAR-T或ASCT	30	12(17.6)	18(16.1)		
1q21扩增	107	40(58.8)	67(59.8)	0.017	0.895
13q14-	77	26(38.2)	51(45.5)	0.921	0.337
Rb缺失	79	27(39.7)	52(46.4)	0.776	0.378
IgH重排	98	35(51.5)	63(56.3)	0.390	0.532

2.2 不同临床特征患者PFS及OS的单因素分析

本研究的终末随访时间至2020年9月,中位随访时间29个月。末次随访时,94例(52.22%)患者死亡,中位PFS为20.0(17.4~22.6)个月,中位OS为38.5(35.7~41.3)个月。单因素分析显示,不同年龄、诊断分型、BUN、sCr、1q21扩增、13q14-、Rb缺失、IgH重排人群累积PFS及OS差异均无统计学意义($P>0.05$);不同性别、ISS分期、Hb、ESR、Alb、LDH、β2-MG、RDW、NLR、PLT累积PFS及OS差异均有统计学意义($P<0.05$);而不同Ca²⁺水平患者PFS差异有统计学意义($P<0.05$),不同BMPC水平、不同治疗方式患者OS差异有统计学意义($P<0.05$)(表4)。

2.3 影响患者PFS及OS的多因素分析

Alb>35 g/L、LDH>250 U/L、RDW>14%、NLR>2、PLT≤150×10⁹/L对PFS均有独立预后意义($P<0.05$)(表5);而ISS分期、LDH>250

U/L、行CAR-T或ASCT治疗、RDW>14%、NLR>2、PLT≤150×10⁹/L则是OS的独立预后因素(表6)。

2.4 炎症评分指数的建立

在多因素分析中,炎症相关指标高NLR(>2)、低PLT(≤150×10⁹/L)、高RDW(>14%)为PFS及OS的独立预后因素,将3个指标构建形成IPSI。根据RDW、NLR和PLT对PFS及OS的风险比,计算多因素分析中RDW、NLR和PLT对PFS及OS的风险分数。以绝对值最小的系数为基数,将其他变量的系数除以基数,并将获得的值四舍五入为最接近的整数,以获得变量的风险分数。据此,得出预后指数为高NLR、低PLT和高RDW各1分,获得最终得分(最高得分为3分)后,将危险类别分别分层为低危组(得分0)29例、中危组(得分1)63例和高危组(得分2或3)88例。单因素和多因素分析显示,这一指标对PFS及OS有

统计学意义($P < 0.05$) (表 7、表 8)。IPSI 不同风险组的中位 PFS 差异有统计学意义 (IPSI: 低危组 41 个月, 中危组 23 个月, 高危组 15 个月, $P <$

0.001, 图 1a), 中位 OS 差异亦有统计学意义 (IPSI: 低危组未测得, 中危组 42.5 个月, 高危组 29 个月, $P < 0.001$, 图 1b)。

表 3 不同 PLT 水平间患者临床特征比较

临床特征	例数	PLT		χ^2	P
		$>150 \times 10^9 / L$ (116 例)	$\leq 150 \times 10^9 / L$ (64 例)		
性别				3.538	0.060
男	110	65(56.0)	45(70.3)		
女	70	51(44.0)	19(29.7)		
年龄				0.016	0.899
≤ 65 岁	108	70(60.3)	38(59.4)		
> 65 岁	72	46(39.7)	26(40.6)		
诊断分型				0.142	0.931
IgA	45	30(25.9)	15(23.4)		
IgG	78	50(43.1)	28(43.8)		
轻链型	57	36(31.0)	21(32.8)		
ISS 分期				-2.318	0.020
I 期	53	40(34.5)	13(20.3)		
II 期	45	30(25.9)	15(23.4)		
III 期	82	46(39.7)	36(56.3)		
Hb >85 g/L	85	66(56.9)	19(29.7)	12.252	<0.001
ESR >85 mm/h	83	49(42.2)	34(53.1)	1.966	0.161
Ca $^{2+}$ >2.25 mmol/L	112	69(59.5)	43(67.2)	1.042	0.307
BUN >7.5 U/L	74	43(37.1)	31(48.4)	2.202	0.138
sCr >177 μ mol/L	32	21(18.1)	11(17.2)	0.024	0.878
Alb >35 g/L	98	68(58.6)	30(46.9)	2.294	0.130
LDH >250 U/L	58	36(31.0)	22(34.4)	0.211	0.646
$\beta 2$ -MG				-1.628	0.104
<3500 ng/mL	30	23(19.8)	7(10.9)		
3500~5500 ng/mL	42	28(24.1)	14(21.9)		
≥ 5500 ng/mL	108	65(56.0)	43(67.2)		
BMPC $>30\%$	100	61(52.6)	39(60.9)	1.165	0.280
治疗方式				3.802	0.051
含硼替佐米化疗	150	92(79.3)	58(90.6)		
CAR-T 或 ASCT	30	24(20.7)	6(9.4)		
1q21 扩增	107	69(59.5)	38(59.4)	0.000	0.989
13q14-	77	51(44.0)	26(40.6)	0.188	0.665
Rb 缺失	79	53(45.7)	26(40.6)	0.430	0.512
IgH 重排	98	68(58.6)	30(46.9)	2.294	0.130

表 4 不同临床特征患者 PFS 及 OS 的单因素分析

临床特征	例数	PFS			OS		
		中位数(95%CI)	χ^2	P	中位数(95%CI)	χ^2	P
性别			5.044	0.025		4.866	0.027
男	110	19.00(16.39,21.61)			35.00(30.94,39.06)		
女	70	22.00(11.62,32.38)			42.50(29.54,55.46)		
年龄			0.443	0.506		3.076	0.079
≤ 65 岁	108	19.00(15.15,22.85)			39.00(36.64,41.36)		
> 65 岁	72	20.00(17.43,22.57)			31.00(22.93,39.07)		
诊断分型			1.135	0.567		1.620	0.445
IgA	45	23.00(14.46,31.54)			41.00(31.78,50.22)		
IgG	78	18.00(14.44,21.56)			36.00(27.74,44.26)		
轻链型	57	21.00(16.43,25.57)			38.50(33.85,43.15)		
ISS 分期			7.341	0.025		16.371	<0.001
I 期	53	23.50(14.03,32.98)			52.00(-)		

续表

临床特征	例数	PFS			OS		
		中位数(95%CI)	χ^2	P	中位数(95%CI)	χ^2	P
Ⅱ期	45	21.00(16.26,25.74)			45.00(37.08,52.92)		
Ⅲ期	82	18.00(14.70,21.30)			31.00(26.87,35.13)		
Hb			5.305	0.021		10.159	0.001
≤85 g/L	95	18.00(15.85,20.15)			35.00(30.42,39.59)		
>85 g/L	85	23.00(18.70,27.31)			48.00(30.44,65.56)		
ESR			6.910	0.009		4.548	0.033
≤85 mm/h	97	21.00(17.72,24.28)			48.00(34.78,61.22)		
>85 mm/h	83	17.50(15.54,19.46)			36.00(33.06,38.94)		
Ca ²⁺			8.059	0.005		3.203	0.073
≤2.25 mmol/L	68	25.00(17.28,32.73)			42.50(33.88,51.12)		
>2.25 mmol/L	112	18.00(14.78,21.23)			36.00(30.82,41.18)		
BUN			0.001	0.978		2.460	0.117
≤7.5 U/L	106	18.50(14.79,22.21)			41.00(33.89,48.12)		
>7.5 U/L	74	20.50(16.46,24.54)			32.00(27.64,36.36)		
sCr			0.931	0.334		1.424	0.233
≤177 μmol/L	148	21.00(17.73,24.27)			39.00(35.56,42.44)		
>177 μmol/L	32	18.00(14.68,21.32)			30.00(26.49,33.51)		
Alb			13.455	<0.001		9.402	0.002
≤35 g/L	82	16.00(14.23,17.78)			34.00(28.25,39.76)		
>35 g/L	98	23.50(18.23,28.78)			45.00(36.80,53.20)		
LDH			10.325	0.001		14.490	<0.001
≤250 U/L	122	23.00(19.42,26.58)			41.00(32.67,49.33)		
>250 U/L	58	14.50(12.01,16.99)			30.00(22.66,37.34)		
β2-MG			12.702	0.002		12.914	0.002
<3500 ng/mL	30	33.50(20.39,46.62)			—		
3500~5500 ng/mL	42	19.00(13.04,24.96)			56.50(—)		
≥5500 ng/mL	108	17.50(15.18,19.82)			35.00(30.39,39.61)		
BMPC			1.935	0.164		6.063	0.014
≤30%	80	20.50(16.09,24.91)			48.00(36.30,59.70)		
>30%	100	18.00(14.79,21.21)			35.00(30.20,39.80)		
1q21 扩增			0.507	0.477		0.520	0.471
无	73	18.00(14.20,21.80)			39.50(31.38,47.62)		
有	107	21.00(17.99,24.00)			36.00(31.11,40.89)		
13q14-			0.254	0.615		0.604	0.437
无	103	20.00(16.32,23.68)			39.50(32.21,46.79)		
有	77	20.00(16.74,23.27)			35.00(30.14,39.86)		
Rb 缺失			0.421	0.517		1.381	0.240
无	101	20.50(16.72,24.28)			40.50(32.98,48.02)		
有	79	19.00(15.89,22.11)			35.00(30.81,39.19)		
IgH 重排			0.135	0.713		0.411	0.522
无	82	19.00(16.10,21.90)			39.50(36.31,42.69)		
有	98	21.50(17.67,25.33)			36.00(32.12,39.88)		
RDW			15.717	<0.001		14.972	<0.001
≤14%	68	25.00(14.65,35.36)			56.50(—)		
>14%	112	17.00(15.29,18.71)			36.00(31.17,40.83)		
NLR			16.362	<0.001		13.665	<0.001
≤2	94	26.00(22.05,29.95)			45.00(—)		
>2	86	16.50(14.55,18.45)			32.00(26.30,37.70)		
PLT			13.947	<0.001		17.200	<0.001
>150×10 ⁹ /L	116	23.00(17.38,28.62)			48.00(37.98,58.02)		
≤150×10 ⁹ /L	64	16.00(13.68,18.32)			30.00(23.29,36.71)		
治疗方式			0.266	0.606		13.563	<0.001
含硼替佐米化疗	150	18.50(15.37,21.63)			35.00(30.46,39.54)		
CAR-T 或 ASCT	30	23.00(17.50,28.50)			—		

表 5 影响患者 PFS 的多因素 COX 回归分析

因素	B	SE	Wald χ^2	P	HR(95%CI)
Alb>35 g/L	-0.454	0.176	6.666	0.010	0.635(0.450~0.896)
LDH>250 U/L	0.433	0.179	5.838	0.016	1.541(1.085~2.190)
RDW>14%	0.419	0.193	4.728	0.030	1.521(1.042~2.220)
NLR>2	0.562	0.177	10.129	0.001	1.754(1.241~2.479)
PLT \leq 150 \times 10 ⁹ /L	0.605	0.184	10.841	0.001	1.832(1.278~2.626)

表 6 影响患者 OS 的多因素 COX 回归分析

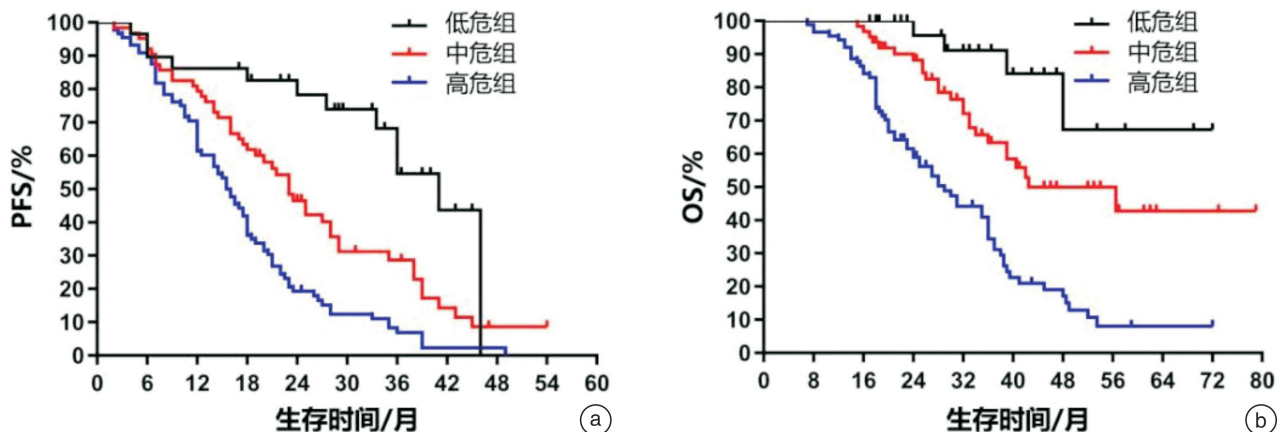
因素	B	SE	Wald χ^2	P	HR(95%CI)
ISS 分期			6.323	0.042	
I 期					1.000
II 期	0.115	0.332	0.120	0.729	1.122(0.586~2.149)
III 期	0.608	0.294	4.279	0.039	1.836(1.032~3.265)
LDH>250 U/L	0.432	0.214	4.091	0.043	1.541(1.013~2.342)
CAR-T 或 ASCT	-1.268	0.406	9.768	0.002	0.281(0.127~0.623)
RDW>14%	0.653	0.257	6.448	0.011	1.921(1.161~3.181)
NLR>2	0.723	0.217	11.066	0.001	2.060(1.346~3.154)
PLT \leq 150 \times 10 ⁹ /L	0.553	0.219	6.385	0.012	1.738(1.132~2.668)

表 7 包括 IPSI 的 PFS 的多因素 COX 回归分析

因素	B	SE	Wald χ^2	P	HR(95%CI)
Alb	-0.447	0.173	6.667	0.010	0.639(0.455~0.898)
LDH	0.368	0.180	4.189	0.041	1.444(1.016~2.054)
IPSI			21.943	<0.001	
低危					1.000
中危	0.849	0.326	6.796	0.009	2.338(1.235~4.428)
高危	1.398	0.322	18.875	<0.001	4.048(2.154~7.606)

表 8 包括 IPSI 的 OS 的多因素 COX 回归分析

因素	B	SE	Wald χ^2	P	HR(95%CI)
Alb	-0.436	0.216	4.072	0.044	0.646(0.423~0.988)
LDH	0.524	0.211	6.172	0.013	1.689(1.117~2.553)
IPSI			26.496	<0.001	
低危					1.000
中危	1.209	0.540	5.016	0.025	3.349(1.163~9.646)
高危	2.129	0.522	16.617	<0.001	8.410(3.021~23.412)
CAR-T 或 ASCT	-1.490	0.400	13.906	<0.001	0.225(0.103~0.493)



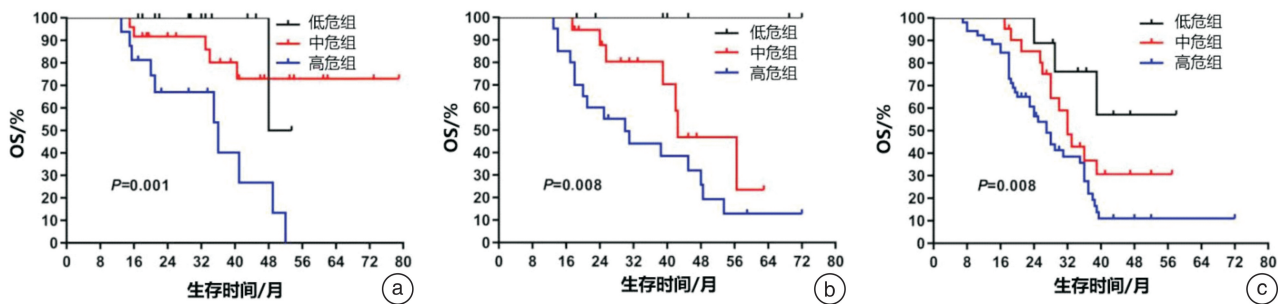
a: PFS 的总体生存曲线; b: OS 的总体生存曲线。

图 1 根据 IPSI 评分系统得出所有患者的生存曲线

2.5 亚组分析

IPSI 可用于 ISS I 期、II 期和 III 期的进一步风险分层结果显示,在 ISS I 期、II 期和 III 期中,不同

的 IPSI 分层间 OS 差异有统计学意义 (ISS I 期 $P=0.001$, ISS II 期 $P=0.008$, ISS III 期 $P=0.008$) (图 2)。



a: ISS I 期患者的 IPSI 生存曲线; b: ISS II 期患者的 IPSI 生存曲线; c: ISS III 期患者的 IPSI 生存曲线。

图 2 ISS 不同分期患者 IPSI 分层的生存曲线

3 讨论

本研究旨在确定由炎症反应因素组成的预后指数对初诊 MM 患者的临床预后意义。依据 Zhou 等^[5]、Li 等^[6]、Terebelo 等^[7]的研究分别确定了 RDW、NLR、PLT 的最佳截断值,并将 $RDW > 14\%$ 、 $NLR > 2$ 、 $PLT \leq 150 \times 10^9/L$ 这 3 个变量纳入 IPSI。多因素分析结果显示,IPSI 为 PFS 及 OS 的独立预后因素,并可有效地对危险组进行分层和预测生存。依据本中心研究,初诊 MM 患者在以硼替佐米为基础的化疗情况下,可以根据 IPSI 每个亚组的危险程度,对患者的预后进行分层。

恶性血液病的一个特点是处于促炎状态,炎症细胞因子影响正常细胞和突变细胞的增殖。因此,炎症是重塑恶性微环境的一个关键触发因素^[8]。中性粒细胞绝对计数可能是恶性肿瘤发生、发展的重要标志,为恶性肿瘤的发生发展提供了良好的环境。相反,淋巴细胞绝对计数反映免疫抑制,这与许多实体和血液恶性肿瘤的不良预后有关,NLR 为中性粒细胞绝对数与淋巴细胞绝对数的比值。有研究指出高 NLR 是慢性心力衰竭急性发作院内死亡的独立危险因素^[9],也是各种实体癌和血液系统恶性肿瘤的不良预后因子。Szudy-Szczyre 等^[10]研究 100 例在以沙利度胺为基础的方案治疗 MM 中显示,DS 分期较高的患者中所得到的 NLR 值更高。在高 NLR 值的患者中,观察到的 PFS 及 OS 明显较短,且 NLR 与血清 Ca^{2+} 浓度和血清 CRP 呈正相关。杨文慧等^[11]研究发现 MM 患者的 NLR 明显高于健康对照组,与低 NLR 组比较,高 NLR 组患者的 β_2 -MG 和 Cr 水平升高,但差异无统计学意义。多因素分析发现,高 NLR 和低 Alb 水平可作为 MM 患者的独立预后因素。本研究结果与以上文献报道一致,本研究发现 $NLR > 2$ 的 MM 患者的 PFS 及 OS 较 $NLR \leq 2$ 的短,预后差,且多因素分析显示高 NLR 为 MM 患者预后的独

立危险因素,差异有统计学意义 ($P=0.001$)。

一般说来,血小板是炎症反应的重要组成部分,还可以直接作用于肿瘤细胞。通过分泌多种生长因子刺激癌细胞增殖,释放多种血管生成调节因子调节肿瘤血管生成,从而促进肿瘤生长和进展^[12]。据报道,高 PLT 与非小细胞肺癌^[13]、心肌梗死术后心血管不良事件的发生^[14]密切相关。然而,与实体肿瘤及心血管疾病的研究结果相反,PLT 减低或低 PLR (血小板计数/淋巴细胞计数) 已被证明是 MM 患者的不良预后因素^[15-16]。这种差异可能是 MM 有骨髓受累、骨髓中浆细胞浸润所致。Bakeer 等^[17]研究证明接受自体干细胞动员的 MM 患者,当基线 $PLT < 153 \times 10^9/L$ 时对普利沙福动员反应差 (特异度为 90%, 敏感度为 33%)。有研究分析了 482 例初诊 MM 患者的外周血涂片,对于循环浆细胞为 5%~20% 的患者来说,PLT 较低,骨髓浸润较高,重要的是,不受其他临床已知预后因素的影响,生存期较短^[18]。Al Saleh 等^[19]对 1540 例新诊断的 MM 患者进行回顾性分析,将 2 个变量 ($Hb < 10 g/dL$, $PLT < 150 \times 10^9/L$, $MCV > 96 fl$) 合并到一个造血评分中,每个变量的得分为 1,总体评分风险将患者分为 4 组 (0 分, 1 分, 2 分, 3 分),不同分组生存时间不同,差异有统计学意义 ($P < 0.0001$)。其中分析发现血小板减少 ($PLT < 150 \times 10^9/L$) 预测了 PFS (20.1 个月 vs 29.9 个月) 及 OS (42.4 个月 vs 70.5 个月) 的不良预后。我们的研究同样验证了低 PLT 为初诊 MM 的独立不良预后因素。

RDW 是红细胞体积异质性的一个参数,它主要反映外周血中异质性红细胞的比例,RDW 增加通常是由造血材料不足或红细胞破坏增加引起的。因此,RDW 主要用于贫血的诊断,尤其是缺铁性贫血和巨幼细胞性贫血。以往的研究表明,高 RDW 与各种疾病的活动性和临床结局有关。RDW 可作

为非小细胞肺癌诊断和预后指标^[20],且其水平与冠脉病变程度呈正相关^[21]。近年来的研究认为 RDW 是一种炎症标志物,对 MM 的预后有影响。研究指出 ISS II、III 期初诊 MM 患者 RDW 水平明显高于 ISS I 期患者,提示 RDW 水平可作为初诊 MM 患者分期评估的潜在指标。然而,在复发性 MM 患者中没有观察到类似的结果^[22]。Zhou 等^[5] 研究中指出,高 RDW 基线与 Hb、骨髓浆细胞浸润和细胞遗传学风险分层等指标显著相关。化疗后总有效率随 RDW 基线增加而降低,即 RDW 值在完全缓解时降低,在病情进展时升高。与高 RDW 基线组比较,正常 RDW 基线组的 OS 和 PFS 均较长。RDW 值越高患者更容易出现全身症状,贫血越严重,病情越严重。因此 Zhou 等^[5] 认为 RDW 在 MM 中的预后作用可能不只是一个炎症标志物或反映肿瘤负荷的指标,它可能反映了骨髓微环境的变化。多项研究指出 RDW 为初诊和一线治疗结束时 MM 患者的独立预测因子,高 RDW 预示 MM 患者预后不良^[23]。

近年来许多研究表明骨髓细胞遗传学异常也是影响 MM 预后的重要相关因素。除了已经纳入 R-ISS 分期系统并证实与 MM 预后密切相关的细胞遗传学高危因素 t(4;14),t(14;16)或 del(17p)外,1q21 扩增、13q14-、Rb 缺失、IgH 重排等染色体异常在 MM 的发生、发展中的作用也进行了深入探讨。Varma 等^[24] 研究 899 例新诊断 MM 患者 FISH 检测数据分析发现,1q+/1p- 的存在与 PFS 降低有关,然而与对照组比较,2 组间 OS 差异无统计学意义。Wang 等^[25] 研究认为 13q14- 与较短的 PFS 和 OS 相关,但 13q14- 不是 PFS 和 OS 的独立预后因素。Mao 等^[26] 对 715 例初诊 MM 患者进行一项前瞻性非随机队列研究,有 13.6% 的未定义性的 IgH 易位即 t(14;未定义)被证明是 MM 患者较长 OS 的独立预测因子,特别是在硼替佐米治疗的情况下。Rb 缺失被认为是 MM 患者预后的独立危险因素^[27]。本研究发现是否存在 1q21 扩增、13q14-、Rb 缺失、IgH 重排等染色体异常在 MM 的 PFS 及 OS 中无明显统计学差异,与现有国内其他研究者及国外研究报道结果存在差异,可能与病例数太少有关,有待进一步扩大病例数以得出更准确的结论。

本研究把 RDW、NLR、PLT 三个指标组成的 IPSI 作为初诊 MM 患者预后判断价值进行了回顾性探讨,结果显示 IPSI 可作为有效预测初诊 MM 患者预后判断标志物,并可作为 ISS 分期的有益补充,对基层医院指导 MM 的治疗有一定的临床意义。但本研究还存在一定的局限性。首先,通过回顾性数据分析确定 IPSI,病例数较少;其次,因各种原因本研究的病例治疗方案并不均一,可能有一定

的偏倚;最后,目前为精准医学时代,本预后模型未将细胞遗传学指标纳入,存在一定缺陷。因此,IPSI 对 MM 患者预后的意义仍需在较大的前瞻性临床独立队列中进一步验证。

参考文献

- [1] Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer Statistics, 2017 [J]. CA Cancer J Clin, 2017, 67(1): 7-30.
- [2] Kumar SK, Rajkumar V, Kyle RA, et al. Multiple myeloma [J]. Nat Rev Dis Primers, 2017, 3: 17046.
- [3] 董亚青, 马艳萍. 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 [J]. 临床血液学杂志, 2019, 32(5): 375-380.
- [4] Rajkumar SV, Dimopoulos MA, Palumbo A, et al. International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma [J]. Lancet Oncol, 2014, 15(12): e538-e548.
- [5] Zhou D, Xu PP, Peng MX, et al. Pre-treatment red blood cell distribution width provides prognostic information in multiple myeloma [J]. Clin Chim Acta, 2018, 481: 34-41.
- [6] Li Y, Li H, Li W, et al. Pretreatment neutrophil/lymphocyte ratio but not platelet/lymphocyte ratio has a prognostic impact in multiple myeloma [J]. J Clin Lab Anal, 2017, 31(5): e22107.
- [7] Terebelo HR, Abonour R, Gasparetto CJ, et al. Development of a prognostic model for overall survival in multiple myeloma using the Connect[®] MM Patient Registry [J]. Br J Haematol, 2019, 187(5): 602-614.
- [8] 罗萍, 吴三云, 喻亚兰, 等. 炎症在骨髓增殖性肿瘤发生与治疗机制中的研究进展 [J]. 临床血液学杂志, 2019, 32(7): 559-561.
- [9] 黄丽, 齐洁, 崔建国, 等. 中性粒细胞/淋巴细胞比值与慢性心力衰竭急性发作患者院内死亡的相关性研究 [J]. 临床心血管病杂志, 2020, 36(2): 138-142.
- [10] Szudy-Szczyre A, Mlak R, Mielnik M, et al. Prognostic value of pretreatment neutrophil-to-lymphocyte and platelet-to-lymphocyte ratios in multiple myeloma patients treated with thalidomide-based regimen [J]. Ann Hematol, 2020, 99(12): 2881-2891.
- [11] 杨文慧, 孙延庆, 张启科, 等. 中性粒细胞/淋巴细胞比值及单核细胞/淋巴细胞比值在多发性骨髓瘤患者中的预后意义 [J]. 中国实验血液学杂志, 2021, 29(1): 122-130.
- [12] Li N. Platelets in cancer metastasis: To help the "villain" to do evil [J]. Int J Cancer, 2016, 138(9): 2078-2087.
- [13] Sulibhavi A, Asokan S, Miller MI, et al. Peripheral Blood Lymphocytes and Platelets Are Prognostic in Surgical pT1 Non-Small Cell Lung Cancer [J]. Ann Thorac Surg, 2020, 109(2): 337-342.
- [14] 伊尔夏提·吐逊江, 哈斯达尔·米地里别克, 何鹏义, 等. 血小板与淋巴细胞比值对新疆 STEMI 患者直接 PCI 术后无复流及短期预后的预测价值 [J]. 临床心血管病杂志, 2020, 36(4): 341-346.

- [15] Cui R, Zhang S, Wang M, et al. Establishment of Multiple Myeloma Diagnostic Model Based on Logistic Regression in Clinical Laboratory[J]. *Clin Lab*, 2020, 66(8). doi: 10.7754/Clin. Lab. 2019.190832. PMID: 32776728.
- [16] Usmani SZ, Hoering A, Cavo M, et al. Clinical predictors of long-term survival in newly diagnosed transplant eligible multiple myeloma-an IMWG Research Project[J]. *Blood Cancer J*, 2018, 8(12): 123.
- [17] Bakeer M, Zubair AC, Roy V. Low baseline platelet count predicts poor response to plerixafor in patients with multiple myeloma undergoing autologous stem cell mobilization[J]. *Cytotherapy*, 2020, 22(1): 16-20.
- [18] Granell M, Calvo X, Garcia-Guiñón A, et al. Prognostic impact of circulating plasma cells in patients with multiple myeloma: implications for plasma cell leukemia definition[J]. *Haematologica*, 2017, 102(6): 1099-1104.
- [19] Al Saleh AS, Sidiqi MH, Dispenzieri A, et al. Hematopoietic score predicts outcomes in newly diagnosed multiple myeloma patients[J]. *Am J Hematol*, 2020, 95(1): 4-9.
- [20] Song B, Shi P, Xiao J, et al. Utility of red cell distribution width as a diagnostic and prognostic marker in non-small cell lung cancer[J]. *Sci Rep*, 2020, 10(1): 15717.
- [21] 方士杰, 张强, 杨丽红, 等. MPV、PDW、RDW 与冠心病的相关性研究[J]. *临床心血管病杂志*, 2019, 35(1): 15-19.
- [22] Huang C, Wei H, Lan F, et al. Assessment of Red Blood Cell Distribution Width and Multiple Myeloma in a Guangxi Population; a Retrospective Study[J]. *Clin Lab*, 2019, 65(3). doi: 10.7754/Clin. Lab. 2018.180738. PMID: 30868861.
- [23] Ma Y, Jin Z, Zhou S, et al. Prognostic significance of the red blood cell distribution width that maintain at high level following completion of first line therapy in multiple myeloma patients [J]. *Oncotarget*, 2018, 9(11): 10118-10127.
- [24] Varma A, Sui D, Milton DR, et al. Outcome of Multiple Myeloma with Chromosome 1q Gain and 1p Deletion after Autologous Hematopoietic Stem Cell Transplantation: Propensity Score Matched Analysis [J]. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2020, 26(4): 665-671.
- [25] Wang H, Meng H, Wang J, et al. Clinical characteristics and prognostic values of 1p32.3 deletion detected through fluorescence in situ hybridization in patients with newly diagnosed multiple myeloma: a single-center study in China [J]. *Front Med*, 2020, 14(3): 327-334.
- [26] Mao XH, Zhuang JL, Zhao DD, et al. IgH translocation with undefined partners is associated with superior outcome in multiple myeloma patients [J]. *Eur J Haematol*, 2020, 105(3): 326-334.
- [27] Zhao XQ, Zhao SY, Chen WX, et al. Correlation between Clinical Factors and Prognosis in Newly Diagnosed Multiple Myeloma [J]. *J Coll Physicians Surg Pak*, 2020, 30(6): 601-605.

(收稿日期: 2021-01-20)