

## 白/球蛋白比值对多发性骨髓瘤患者的预后价值

刘四红<sup>1</sup> 朱璘<sup>1</sup> 吴夏<sup>1</sup> 陈明<sup>1</sup> 范晓辉<sup>1</sup> 姚建新<sup>1</sup>

**[摘要]** **目的:**探讨血清白/球蛋白比值(A/G)与初诊多发性骨髓瘤(MM)患者临床指标的相关性及预后意义。**方法:**回顾性分析2014年1月至2020年10月我院血液科收治的142例初诊MM患者的临床资料及生存情况,通过受试者工作特性曲线分析得出最佳截断值,根据A/G水平分为低比值组(A/G≤0.54,83例)和高比值组(A/G>0.54,59例)。采用 $\chi^2$ 检验比较2组间临床特征的差异,应用Kaplan-Meier法及Log-rank检验计算和比较生存率,采用Cox风险比例模型进行单因素和多因素分析。**结果:**A/G高比值组与A/G低比值组间年龄、DS分期、ISS分期、 $\beta_2$ -微球蛋白比较,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。单因素分析结果显示,年龄、DS分期、ISS分期、 $\beta_2$ -微球蛋白、A/G是MM患者的不良预后因素( $P<0.05$ )。Cox多因素分析提示,年龄、DS分期、ISS分期、A/G是MM患者预后不良的独立危险因素( $P<0.05$ )。**结论:**初诊时A/G比值低下提示预后不良,是MM患者独立的预后因素。

**[关键词]** 多发性骨髓瘤;白球蛋白比值;预后

**DOI:**10.13201/j.issn.1004-2806.2021.11.011

**[中图分类号]** R733.3 **[文献标志码]** A

## Prognostic value of albumin-globulin ratio in patients with multiple myeloma

LIU Sihong ZHU Ying WU Xia CHEN Ming FAN Xiaohui YAO Jianxin

(Department of Hematology, Affiliated Hospital of Yangzhou Medical University, Suzhou, 215500, China)

Corresponding author: YAO Jianxin, E-mail: cseyblood@163.com

**Abstract Objective:** To explore the correlation between serum albumin-globulin ratio(A/G) and clinical indicators in newly diagnosed multiple myeloma(MM) patients and its prognostic value. **Methods:** The clinical data and survival status of 142 newly diagnosed MM patients admitted to the Department of Hematology in our hospital from January 2014 to October 2020 were retrospectively analyzed. The best cut-off value was obtained according to the receiver operating characteristic curve analysis. The patients were divided into low ratio group(A/G≤0.54, 83 cases) and high ratio group(A/G>0.54, 59 cases) based on the A/G level. Differences of clinical characteristics between the two groups were compared by using  $\chi^2$  test. Kaplan-Meier method and Log-rank test were used to calculate and compare survival rates, and Cox risk ratio model was used for univariate and multivariate analysis. **Results:** There were significant differences in age, DS staging, ISS staging and  $\beta_2$ -microglobulin between the high ratio group and the low ratio group( $P<0.05$ ). The results of univariate analysis showed that age, DS staging, ISS staging,  $\beta_2$ -microglobulin and A/G were the poor prognostic factors of MM( $P<0.05$ ). Cox multivariate analysis suggested that age, DS staging, ISS staging and A/G were independent risk factors for poor prognosis in MM patients( $P<0.05$ ). **Conclusion:** A low A/G ratio at the first diagnosis indicates a poor prognosis, which is an independent prognostic factor for MM patients.

**Key words** multiple myeloma; albumin-globulin ratio; prognostic

多发性骨髓瘤(multiple myeloma, MM)是一种克隆浆细胞异常增殖的恶性疾病,在很多国家是血液系统第2位的常见恶性肿瘤<sup>[1]</sup>。MM多发于老年人,且预后异质性大。个人化治疗是未来MM治疗的必然选择。因此,寻找与MM预后相关的因子愈发重要。目前, Durie-Salmon(DS)分期、国际分期系统(ISS)及修正-国际分期系统(R-ISS)、梅奥骨髓瘤分层及风险调适治疗(mSMART)、IMWG分层系统是初诊MM患者最常用的预后分层系统<sup>[2]</sup>。R-ISS、mSMART及IMWG分层系

统纳入FISH、GEP等多种技术手段,能够更好地评估疾病进展程度和预测预后,为临床治疗提供更多的指导<sup>[3-4]</sup>。但此类检查技术不仅价格昂贵,而且检查周期长,在临床工作中不能广泛应用。因此,好的预后指标不仅需要具备较高的敏感性和特异性,还需具备价廉、检验快速方便等优点。近年来,很多研究者都在探寻MM新的预后指标。外周血单核细胞/淋巴细胞比值、中性粒细胞/淋巴细胞比值、造血评分系统、血清B细胞成熟抗原等指标对MM患者预后的影响被广泛研究<sup>[4-7]</sup>。白蛋白作为MM患者ISS分期的一项重要指标,在患者预后分层中的地位不言而喻。而血清球蛋白在MM患者(不分泌型、轻链型除外)中异常升高,一

<sup>1</sup>扬州大学第五临床医学院 常熟市第二人民医院血液科 (江苏苏州,215500)

通信作者:姚建新, E-mail: cseyblood@163.com

定程度上反映了肿瘤负荷程度,与患者的预后具有一定的相关性。在多种实体肿瘤中,血清白蛋白与球蛋白比值(A/G)作为潜在预后因子被广泛研究<sup>[8-9]</sup>。A/G是否为MM患者预后相关的独立因素,本研究对142例初诊MM患者的临床资料进行回顾性分析,探讨血清A/G水平与MM其他临床指标的相关性以及A/G水平对MM患者预后的影响。

## 1 资料与方法

### 1.1 资料

选择我院2014年1月—2020年10月初诊的142例MM患者为研究对象。所有入选患者诊断标准均符合《中国多发性骨髓瘤诊治指南(2020年修订)》,除外轻链型及不分泌型MM患者。其中男74例(52.11%),女68例(47.89%);中位年龄71(50~87)岁;中位随访时间22(7~60.5)个月;DS分期:Ⅱ期25例(17.61%),Ⅲ期117例(82.39%);ISS分期:Ⅰ期5例(3.52%),Ⅱ期43例(30.28%),Ⅲ期94例(66.20%);单克隆球蛋白类型(M蛋白):IgG型89例(62.68%),IgA型53例(37.32%)。

### 1.2 方法

所有患者均接受DT(地塞米松+沙利度胺)、PAD(硼替佐米+多柔比星+地塞米松)、PCD(硼替佐米+环磷酰胺+地塞米松)或VRD(硼替佐米+来那度胺+地塞米松)方案至少4个疗程。

查阅并统计MM患者初诊时年龄、性别、乳酸脱氢酶(LDH)、血清钙( $\text{Ca}^{2+}$ )、血清肌酐(Cr)、白蛋白、球蛋白、 $\beta_2$ 微球蛋白( $\beta_2$ -MG)、骨髓浆细胞比例及临床分期(DS分期和ISS分期)。计算白蛋白与球蛋白比值得到A/G值。根据受试者工作特征曲线计算约登指数。约登指数=(灵敏度+特异度)-1。

采用病历查阅和电话联系相结合的方式随访,记录患者初诊、疾病进展、复发或死亡时间,计算出患者的无进展生存期和总生存期。无进展生存期(PFS):从疾病诊断至疾病进展、复发或死亡的时间。总生存期(OS):从诊断至死亡或随访截止时间。

### 1.3 统计学处理

采用SPSS 19.0软件进行数据统计分析。非正态分布的计量资料以中位数表示,采用 $\chi^2$ 检验,应用Kaplan-Meier法及Log-rank检验计算和比较生存率,应用Cox风险比例模型进行单因素和多因素分析。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 A/G截断值的计算

根据受试者工作特征曲线,得出曲线下面积为0.772。计算出约登指数最大值对应的A/G(截断

值)为0.54(95%CI 0.704~0.841),敏感性为62.4%,特异性为82.8%(图1)。因此,本研究以A/G=0.54作为分界值,将142例患者分为A/G $\leq$ 0.54(低比值组83例)和A/G $>$ 0.54(高比值组59例)。

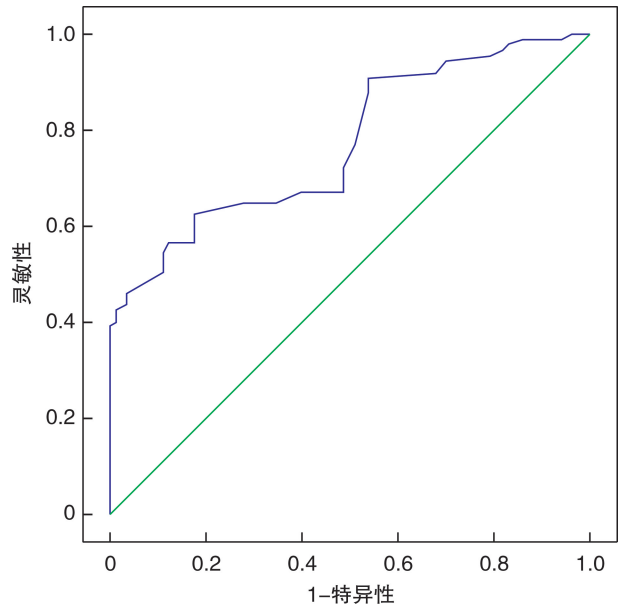


图1 初诊MM患者A/G的受试者工作特征曲线

### 2.2 A/G与MM患者临床特征的关系

A/G低比值组和A/G高比值组间年龄、DS分期、ISS分期、 $\beta_2$ -MG比较,差异有统计学意义( $P<0.05$ ),而性别、LDH、 $\text{Ca}^{2+}$ 、Cr、骨髓浆细胞比例比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ ),见表1。

### 2.3 血清A/G水平与MM患者生存期的相关性

A/G低比值组中位PFS为13个月,A/G高比值组中位PFS为23个月,2组中位PFS比较差异有统计学意义( $P<0.05$ ),见图2。A/G低比值组中位OS为18个月,A/G高比值组中位OS为34.5个月,2组中位OS比较差异亦有统计学意义( $P<0.05$ ),见图3。

### 2.4 MM患者预后危险因素分析

单因素分析显示,年龄、DS分期、ISS分期、A/G对PFS有显著影响( $P<0.05$ );多因素Cox分析提示,年龄、DS分期、ISS分期、A/G是影响MM患者PFS的独立危险因素( $P<0.05$ ),见表2。单因素分析结果示,年龄、DS分期、ISS分期、 $\beta_2$ -MG、A/G对OS有显著影响( $P<0.05$ );多因素Cox分析提示,年龄、DS分期、ISS分期、A/G是影响MM患者OS的独立危险因素( $P<0.05$ ),见表3。

## 3 讨论

MM的主要特征为恶性增殖的异常浆细胞,异常浆细胞浸润骨髓从而导致患者出现一系列的临床症状。低白蛋白血症是MM的一个常见的临床

特征,且被认为是预后不良因素之一。另外,血清白蛋白含量低表明营养不良,而患者营养状态也与患者预后不良有关<sup>[10-11]</sup>。与白蛋白相比,球蛋白是一种主要的皮质醇结合蛋白,含有 Ig 蛋白、IL 蛋白和 C 反应蛋白等抗炎成分。球蛋白已被广泛认为

是各种疾病的一个独立的预后指标<sup>[12-14]</sup>。A/G 是白蛋白及球蛋白的组合变量,因此被认为是比单独标记更好的预后标记。以往研究中,对 A/G 的研究甚少。在本项研究中,我们证明了低 A/G 与较差的 PFS 及 OS 相关。

表 1 A/G 低比值组和 A/G 高比值组间临床特征比较

临床特征	A/G 低比值组(83 例)	A/G 高比值组(59 例)	$\chi^2$	P	例(%)
性别			0.007	0.931	
男	43(51.81)	31(52.54)			
女	40(48.19)	28(47.46)			
年龄			5.485	0.019	
$\geq 65$ 岁	62(74.70)	33(55.93)			
$< 65$ 岁	21(25.30)	26(44.07)			
LDH			0.092	0.761	
$\geq 220$ U/L	22(26.51)	17(28.81)			
$< 220$ U/L	61(73.49)	42(71.19)			
Ca <sup>2+</sup>			0.875	0.349	
$\geq 2.75$ mmol/L	21(25.30)	11(18.64)			
$< 2.75$ mmol/L	62(74.70)	48(81.36)			
Cr			0.166	0.683	
$\geq 177$ $\mu$ mol/L	20(24.10)	16(27.12)			
$< 177$ $\mu$ mol/L	63(75.90)	43(72.88)			
$\beta 2$ -MG			7.891	0.005	
$\geq 5.5$ mg/L	60(72.29)	29(49.15)			
$< 5.5$ mg/L	23(27.71)	30(50.85)			
DS 分期			4.253	0.039	
I ~ II 期	10(12.05)	15(25.42)			
III 期	73(87.95)	44(74.58)			
ISS 分期			13.105	$< 0.001$	
I ~ II 期	18(21.69)	30(50.85)			
III 期	65(78.31)	29(49.15)			
骨髓浆细胞比例			1.718	0.190	
$\geq 30\%$	50(60.24)	29(49.15)			
$< 30\%$	33(39.76)	30(50.85)			

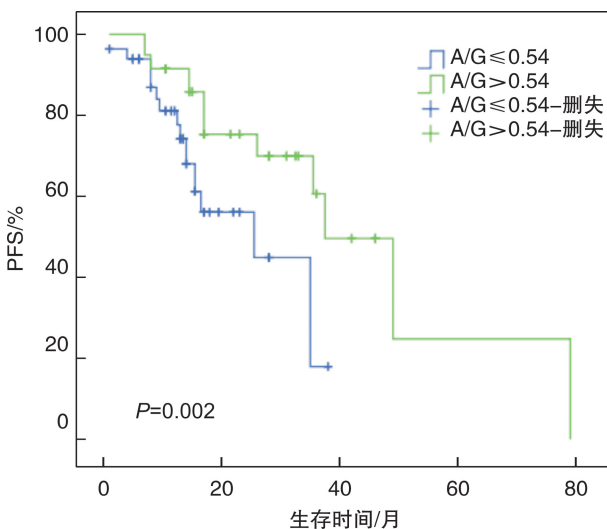


图 2 A/G 高比值组与 A/G 低比值组患者的 PFS 曲线

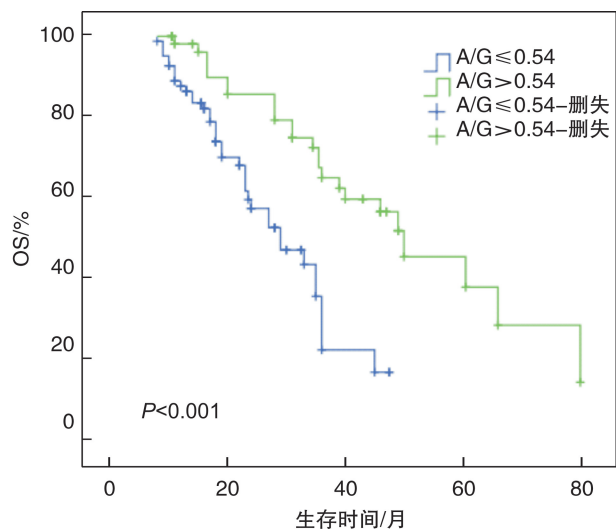


图 3 A/G 高比值组与 A/G 低比值组患者的 OS 曲线

表 2 MM 患者 PFS 影响因素的单因素及多因素分析

临床特征	单因素分析			多因素分析		
	HR	95%CI	P	HR	95%CI	P
性别(男 vs 女)	0.841	0.485~1.457	0.537			
年龄 $\geq 65$ 岁	1.916	1.057~3.473	0.032	3.169	1.748~5.745	$<0.001$
LDH $\geq 220$ U/L	1.314	0.713~2.424	0.382			
Ca <sup>2+</sup> $\geq 2.75$ mmol/L	1.449	0.790~2.660	0.231			
Cr $\geq 177$ $\mu$ mol/L	0.448	0.190~1.053	0.066			
$\beta 2$ -MG $\geq 5.5$ mg/L	1.193	0.678~2.099	0.540			
DS 分期(I~II期 vs III期)	5.471	1.315~22.763	0.019	4.536	1.397~14.726	0.012
ISS 分期(I~II期 vs III期)	3.658	1.874~7.138	$<0.001$	3.372	1.690~6.728	0.001
骨髓浆细胞比例 $\geq 30\%$	1.069	0.620~1.842	0.811			
A/G $\geq 0.54$	0.452	0.246~0.832	0.011	0.360	0.192~0.673	0.001

表 3 MM 患者 OS 影响因素的单因素及多因素分析

临床特征	单因素分析			多因素分析		
	HR	95%CI	P	HR	95%CI	P
性别(男 vs 女)	0.651	0.392~1.079	0.096			
年龄 $\geq 65$ 岁	3.318	1.882~5.850	$<0.001$	3.244	1.796~5.860	$<0.001$
LDH $\geq 220$ U/L	1.661	0.971~2.840	0.064			
Ca <sup>2+</sup> $\geq 2.75$ mmol/L	1.353	0.742~2.466	0.323			
Cr $\geq 177$ $\mu$ mol/L	1.240	0.670~2.273	0.486			
$\beta 2$ -MG $\geq 5.5$ mg/L	3.349	1.790~6.265	$<0.001$			
DS 分期(I~II期 vs III期)	4.763	1.484~15.288	0.009	4.610	1.422~14.947	0.011
ISS 分期(I~II期 vs III期)	3.532	1.850~6.743	$<0.001$	3.539	1.816~6.897	$<0.001$
骨髓浆细胞比例 $\geq 30\%$	1.468	0.874~2.468	0.147			
A/G $\geq 0.54$	0.334	0.183~0.611	$<0.001$	0.320	0.171~0.600	$<0.001$

有研究发现,较高的 A/G 与血液学恶性肿瘤(主要是淋巴瘤)的全因死亡率降低相关<sup>[15]</sup>。本研究表明,MM 患者 A/G 的增加与更好的 OS 和 PFS 显著相关,最佳的 A/G 截断值为 0.54,是一个更好的预测指标,达到了最佳的敏感性和特异性。低 A/G 可能与蛋白尿等持续蛋白丢失有关。蛋白尿导致的营养不足与慢性疾病患者不良结局有关<sup>[16]</sup>。低 A/G 的 MM 患者是否存在强烈的炎症反应或营养不良,用营养支持和抗炎剂治疗是否可以降低 MM 患者的死亡风险,这些均需进一步研究。

该研究存在以下几项局限性:①单变量和多变量 Cox 回归分析中的一些 CI 很广泛,这可能是由于该研究的回顾性单中心性质及 142 例患者的队列相对较小,可能导致数据收集和分析的偏差。②由于不分泌型和轻链型骨髓瘤患者的血清球蛋白未升高,所以在研究设计时未纳入。但我院近 7 年期间未收住 IgM 型 MM 患者,且收治 1 例 IgD  $\lambda$  和  $\lambda$  轻链双表达型,因轻链型是我们的剔除标准,所以该例患者亦未纳入。这就导致了 142 例数据仅包括 IgG 型和 IgA 型 MM 患者。该结论能否应用在其他类型的 MM 患者中有待进一步研究。③我们只研究了基线 A/G 与 OS 和 PFS 的关系,

积极治疗会导致 A/G 的变化,A/G 的变化也反映了患者全身营养状态及全身炎症状态的动态变化,这会影响到研究结果。另一个潜在的限制是球蛋白是无法准确测量的异质分数,这可能会导致不同的临床预后。

总之,本研究表明 A/G 是 MM 患者 OS 和 PFS 的独立预测因子,但仍需要更大样本量的研究来佐证这一结论。另外,炎症生物标志物对 A/G 的动态影响是否会导致不同的预后以及 A/G 影响 MM 预后的潜在机制有待进一步研究。

#### 参考文献

- [1] 中国医师协会血液科医师分会,中华医学会血液学分会,中国医师协会多发性骨髓瘤专业委员会.中国多发性骨髓瘤诊治指南(2020年修订)[J].中华内科杂志,2020,59(5):341-346.
- [2] 沈悌,赵永强,周道斌,等.血液病诊断及疗效标准[M].4版.北京:科学出版社,2018:290-294.
- [3] Bustoros M, Mouhieddine TH, Detappe A, et al. Established and Novel Prognostic Biomarkers in Multiple Myeloma[J]. Am Soc Clin Oncol Educ Book, 2017,37:548-560.
- [4] 刘宁洒,李玉陶,徐晓奇,等.造血评分系统对初诊多发性骨髓瘤患者的预后价值[J].临床血液学杂志,

- 2021,34(1):13-17,23.
- [5] 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.
- [6] 赵伟强,李洁颖,王立新,等. 中性粒细胞与淋巴细胞比值对 BCD 方案在初治多发性骨髓瘤患者中治疗反应影响的分析[J]. 临床血液学杂志,2021,34(5):341-346.
- [7] 高晓云,马艳萍. 血清 B 细胞成熟抗原在多发性骨髓瘤中的研究现状[J]. 临床血液学杂志,2020,33(5):375-380.
- [8] Xuan Q, Yang Y, Ji H, et al. Combination of the pre-operative albumin to globulin ratio and neutrophil to lymphocyte ratio as a novel prognostic factor in patients with triple negative breast cancer [J]. *Cancer Manag Res*, 2019, 11: 5125-5131.
- [9] Bozkaya Y, Erdem GU, Demirci NS, et al. Prognostic importance of the albumin to globulin ratio in metastatic gastric cancer patients [J]. *Curr Med Res Opin*, 2019, 35(2): 275-282.
- [10] Okamoto S, Ureshino H, Kidoguchi K, et al. Clinical impact of the CONUT score in patients with multiple myeloma [J]. *Ann Hematol*, 2020, 99(1): 113-119.
- [11] Lukaski HC, Kyle UG, Kondrup J. Assessment of adult malnutrition and prognosis with bioelectrical impedance analysis: phase angle and impedance ratio [J]. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*, 2017, 20(5): 330-339.
- [12] Chen J, Zhou Y, Xu Y, et al. Low pretreatment serum globulin may predict favorable prognosis for gastric cancer patients [J]. *Tumour Biol*, 2016, 37(3): 3905-3911.
- [13] Stohl W, Kenol B, Kelly AJ, et al. Elevated serum globulin gap as a highly reliable marker of elevated erythrocyte sedimentation rate in patients with systemic rheumatic diseases [J]. *Semin Arthritis Rheum*, 2019, 49(3): 485-492.
- [14] Yoshino Y, Taguchi A, Shimizuguchi T, et al. A low albumin to globulin ratio with a high serum globulin level is a prognostic marker for poor survival in cervical cancer patients treated with radiation based therapy [J]. *Int J Gynecol Cancer*, 2019, 29(1): 17-22.
- [15] Li K, Wang R, Huang S, et al. Prognostic Nomogram for Overall Survival in Extranodal Natural Killer/T-Cell Lymphoma Patients [J]. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*, 2018, 18(12): e537-e543.
- [16] Wang A, Chen G, Cao Y, et al. Estimated Glomerular Filtration Rate, Proteinuria, and Risk of Cardiovascular Diseases and All-cause Mortality in Diabetic Population: a Community-based Cohort Study [J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1): 17948.

(收稿日期:2021-04-21)

(上接第 801 页)

- [11] Mateos MV, Dimopoulos MA, Cavo M, et al. Daratumumab plus Bortezomib, Melphalan, and Prednisone for Untreated Myeloma [J]. *N Engl J Med*, 2018, 378(6): 518-528.
- [12] Lin P, Owens R, Tricot G, et al. Flow Cytometric Immunophenotypic Analysis of 306 Cases of Multiple Myeloma [J]. *Am J Clin Pathol*, 2004, 121(4): 482-488.
- [13] de Weers M, Tai YT, van der Veer MS, et al. Daratumumab, a novel therapeutic human CD38 monoclonal antibody, induces killing of multiple myeloma and other hematological tumors [J]. *J Immunol*, 2011, 186(3): 1840-1848.
- [14] Krejcik J, Casneuf T, Nijhof IS, et al. Daratumumab depletes CD381 immune regulatory cells, promotes T-cell expansion, and skews T-cell repertoire in multiple myeloma [J]. *Blood*, 2016, 128(3): 384-394.
- [15] Nijhof IS, Casneuf T, van Velzen J, et al. CD38 expression and complement inhibitors affect response and resistance to daratumumab therapy in myeloma [J]. *Blood*, 2016, 128(7): 959-970.
- [16] Kitadate A, Kobayashi H, Abe Y, et al. Pre-treatment CD38-positive regulatory T cells affect the durable response to daratumumab in relapsed/refractory multiple myeloma patients [J]. *Haematologica*, 2020, 105(1): e37-e40.
- [17] Voorhees PM, Kaufman JL, Laubach J, et al. Daratumumab, lenalidomide, bortezomib, and dexamethasone for transplant-eligible newly diagnosed multiple myeloma: the GRIFFIN trial [J]. *Blood*, 2020, 136(8): 936-945.
- [18] Atanackovic D, Luetkens T, Kröger N. Coinhibitory molecule PD-1 as a potential target for the immunotherapy of multiple myeloma [J]. *Leukemia*, 2014, 28(5): 993-1000.
- [19] Jelinek T, Hajek R. PD-1/PD-L1 inhibitors in multiple myeloma: The present and the future [J]. *Oncoimmunology*, 2016, 5(12): e1254856.
- [20] Stocker N, Gaugler B, Ricard L, et al. Daratumumab prevents programmed death ligand-1 expression on antigen-presenting cells in de novo multiple myeloma [J]. *Cancer Med*, 2020, 9(6): 2077-2084.
- [21] García-Guerrero E, Gogishvili T, Danhof S, et al. Panobinostat induces CD38 upregulation and augments the antimyeloma efficacy of daratumumab [J]. *Blood*, 2017, 129(25): 3386-3388.

(收稿日期:2021-01-10 修回日期:2021-05-25)