

## • 论著-临床研究 •

免疫炎性指标和淋巴细胞亚群在初诊多发性骨髓瘤  
预后判断中的意义\*安然<sup>1</sup> 陈钰<sup>1</sup> 张苏江<sup>1</sup> 严泽莹<sup>1</sup> 王莹<sup>1</sup> 刘之茵<sup>1</sup> 孙海敏<sup>1</sup> 陈玉宝<sup>1</sup>

**【摘要】** 目的:探讨免疫炎性指标和淋巴细胞亚群在初诊多发性骨髓瘤(NDMM)患者预后判断中的作用。方法:回顾性分析 2018 年 6 月—2019 年 12 月我院血液科收治的 NDMM 患者的临床资料,包括免疫炎性指标中性粒细胞/淋巴细胞比值(NLR)、淋巴细胞/单核细胞比值(LMR)、血小板/淋巴细胞比值(PLR)以及不同淋巴细胞亚群水平,对其临床特征、治疗反应和预后情况进行分析。结果:①共纳入 70 例 NDMM 患者,中位发病年龄 64(37~78)岁,男女比例 1.9:1.0;不同 ISS 及 R-ISS 分期的患者 LMR 水平比较差异有统计学意义( $P=0.018$ 、 $0.004$ ),而 NLR、PLR 及外周血淋巴细胞亚群水平比较差异无统计学意义。②分别以各免疫炎性指标的中位数作为 cut-off 值将患者分为高低 2 组,结果显示高 NLR 组总缓解率明显低于低 NLR 组(54.3% vs 82.9%,  $P=0.010$ ),而高 LMR 组、高 CD3<sup>+</sup>T 细胞表达组及高 NK 细胞表达组总缓解率分别为 91.4%、80.6%及 82.9%,明显高于低水平组的 45.9%、55.9%及 54.3%( $P<0.001$ 、 $P=0.026$  和  $P=0.010$ )。③70 例患者的疗效均可评估,总缓解率为 68.6%(48/70),19 例疾病进展患者中 8 例使用以达雷妥尤单抗为基础的联合化疗,结果显示达雷妥尤单抗治疗前后外周血淋巴细胞亚群变化差异无统计学意义。④单因素分析显示,ISS 分期、R-ISS 分期、 $\beta_2$ -微球蛋白、LMR、PLR、CD3<sup>+</sup>CD8<sup>+</sup>百分比、CD4/CD8 比值是患者总生存的影响因素( $P<0.05$ );多因素分析显示,R-ISS 分期( $HR=8.001$ , 95%  $CI$  2.222~28.812,  $P=0.001$ )、CD4/CD8 比值( $HR=3.875$ , 95%  $CI$  1.005~14.946,  $P=0.049$ )是影响患者总生存的独立危险因素。⑤根据患者伴有不良预后因素的免疫指标(LMR、PLR、CD3<sup>+</sup>CD8<sup>+</sup>百分比、CD4/CD8 比值)个数,将患者分为伴有 0 或 1 个、2 个和  $\geq 3$  个预后不良因素组,3 组间总生存时间比较差异有统计学意义( $P=0.0003$ )。结论:免疫炎性指标和外周血淋巴细胞亚群可反映机体免疫状态,在一定程度上对 NDMM 患者的预后判断有价值,值得临床深入研究。

**【关键词】** 免疫炎性指标;淋巴细胞亚群;免疫功能;多发性骨髓瘤;预后

**DOI:**10.13201/j.issn.1004-2806.2022.03.004

**【中图分类号】** R733.3 **【文献标志码】** A

Significance of immuno-inflammatory indexes and lymphocyte subsets in the  
prognosis of newly diagnosed multiple myelomaAN Ran CHEN Yu ZHANG Sujiang YAN Zeying WANG Ying  
LIU Zhiyin SUN Haimin CHEN Yubao

(Department of Hematology, Ruijin Hospital, Shanghai Jiaotong University School of Medicine, Shanghai, 201800, China)

Corresponding author: CHEN Yubao, E-mail: cyb11527@rjh.com.cn

**Abstract Objective:** To explore the role of immuno-inflammatory indexes and lymphocyte subsets in the prognosis of newly diagnosed multiple myeloma(NDMM) patients. **Methods:** The clinical characteristics, including immuno-inflammatory indexes neutrophil/lymphocyte ratio (NLR), lymphocyte/monocyte ratio (LMR), platelet/lymphocyte ratio(PLR) and different lymphocyte subsets, treatment response and prognosis of NDMM patients admitted to our hospital from June 2018 to December 2019 were retrospectively analyzed. **Results:** ①The median age of 70 NDMM patients was 64(37-78) years, and the male to female ratio was 1.9:1.0. The LMR levels of patients with different ISS and R-ISS stages were significantly different( $P=0.018$ ,  $0.004$ , respectively), while there were no significant differences in NLR, PLR and lymphocyte subsets. ②Patients were divided into high and low groups with the median of each immuno-inflammatory index as a cut-off value, respectively. The overall remission rate(ORR) in the high NLR group was significantly lower than that in the low NLR group (54.3% vs 82.9%,  $P=0.010$ ). The ORR in the high LMR group, high CD3<sup>+</sup>T cell expression group and high NK cell expression group were 91.4%, 80.6%, and 82.9%, significantly higher than 45.9%, 55.9%, and 54.3% in the low group( $P<0.001$ ,  $P=0.026$ ,  $P=0.010$ ). ③The curative effect of 70 patients was evaluable,

\*基金项目:上海交通大学医学院附属瑞金医院院基金(No:2020ZY08)

<sup>1</sup>上海交通大学医学院附属瑞金医院血液科(上海,201800)

通信作者:陈玉宝,E-mail:cyb11527@rjh.com.cn

and the ORR was 68.6%(48/70). Eight cases of the 19 patients with disease progression were treated with combination chemotherapy based on daratumumab, and there was no significant difference in the changes of lymphocyte subsets before and after treatment with daratumumab. ④ The univariate analysis revealed that ISS stage, R-ISS stage,  $\beta_2$ -microglobulin, LMR, PLR,  $CD3^+CD8^+$  percentage, and CD4/CD8 ratio were the risk factors for the overall survival of patients with NDMM ( $P < 0.05$ ). The multivariate analysis revealed that R-ISS stage ( $HR = 8.001$ , 95%CI 2.222-28.812,  $P = 0.001$ ), CD4/CD8 ratio ( $HR = 3.875$ , 95%CI 1.005-14.946,  $P = 0.049$ ) were the independent risk factors for the overall survival of patients with NDMM. ⑤ Patients were divided into groups with 0 or 1, 2 and  $\geq 3$  adverse prognostic factors according to the number of immune indexes (LMR, PLR,  $CD3^+CD8^+$  percentage, CD4/CD8 ratio) with adverse prognostic factors, the result revealed that the more prognostic factors were associated with shorter median overall survival time ( $P = 0.0003$ ). **Conclusion:** Immuno-inflammatory indexes and lymphocyte subsets can reflect the immune status of the body, which is valuable for judging the prognosis of NDMM patients to a certain extent and worthy of further clinical study.

**Key words** immuno-inflammatory indexes; lymphocyte subsets; immune function; multiple myeloma; prognosis

多发性骨髓瘤(multiple myeloma, MM)是浆细胞恶性克隆性疾病,随着新药、新技术的诞生,其生存率得到极大提升,但迄今为止MM仍无法治愈<sup>[1]</sup>。研究表明,骨髓免疫抑制微环境和免疫细胞功能失调在MM的疾病演变中发挥着重要作用;肿瘤免疫炎症反应可以通过释放免疫调节因子,促进骨髓瘤细胞增殖、抑制免疫功能,影响骨髓瘤的进展和预后<sup>[2-3]</sup>。既往有文献报道,外周血中性粒细胞与淋巴细胞比值(neutrophil/lymphocyte ratio, NLR)、淋巴细胞与单核细胞比值(lymphocyte/monocyte ratio, LMR)、血小板与淋巴细胞比值(platelet/lymphocyte ratio, PLR)与代谢综合征及相关疾病<sup>[4]</sup>、心血管疾病<sup>[5-6]</sup>、实体肿瘤<sup>[7-8]</sup>及血液系统肿瘤<sup>[9-11]</sup>的不良预后相关;但在血液系统瘤相关研究中并未将淋巴细胞亚群水平纳入分析。为了更准确地反映机体的免疫状态,本研究将免疫炎症指标结合淋巴细胞亚群检测对我院70例初诊MM患者的临床资料进行回顾性分析,旨在探讨机体免疫功能在MM患者预后评价中的作用,为患者免疫治疗提供更为可靠的理论依据。

## 1 资料与方法

### 1.1 资料

回顾性分析2018年6月—2019年12月我院血液科收治的75例初诊MM患者的临床资料,本研究共纳入70例患者;排除的5例患者中,3例伴有实体瘤病史,2例资料不完整。所有患者均参照2020年修订的《中国多发性骨髓瘤诊治指南》<sup>[12]</sup>进行诊治和疗效评价。临床分期按Durie-Salmon(DS)分期、国际分期系统(ISS)分期和修订的国际分期系统(R-ISS)分期标准。所有患者诊断后均接受至少含有1种新药,包括蛋白酶体抑制剂硼替佐米和(或)免疫调节剂来那度胺、沙利度胺为基础的联合化疗方案进行诱导治疗。

### 1.2 观察指标

收集患者初诊时M蛋白类型、血常规、生化、乳酸脱氢酶(LDH)、 $\beta_2$ -微球蛋白( $\beta_2$ -MG)、 $CD3^+$

T细胞(总体T细胞)百分比、 $CD3^+CD4^+$ T细胞(辅助T细胞)百分比、 $CD3^+CD8^+$ T细胞(细胞毒性T细胞)百分比、CD4/CD8比值、 $CD16^+CD56^+$ NK(自然杀伤细胞)百分比、 $CD3^-CD19^+$ B淋巴细胞百分比等。根据血常规结果计算NLR、LMR及PLR。

### 1.3 随访及疗效判断标准

采用查阅门诊/住院病历或电话随访方式获得患者生存资料,所有患者随访至2021年5月。根据IMWG标准评估患者疗效,包括严格意义的完全缓解(sCR)、完全缓解(CR)、非常好的部分缓解(VGPR)、部分缓解(PR)、疾病稳定(SD)、疾病进展(PD)。ORR(总缓解率)定义为PR及以上疗效。无进展生存期(PFS)定义为从诊断至疾病进展/复发或死亡的时间。总生存期(OS)定义为从诊断至死亡或随访截止日期。

### 1.4 统计学处理

采用SPSS 23.0软件进行统计学分析。正态性检验采用Kolmogorov-Smirnov法,计量资料如符合正态分布,以 $\bar{X} \pm S$ 表示,采用两独立样本 $t$ 检验;如不符合正态分布,以中位数和范围表示,采用两独立样本的非参数检验(Mann-Whitney  $U$ 检验)。计数资料的比较采用 $\chi^2$ 检验或确切概率法;治疗前后符合正态分布的数据比较采用配对 $t$ 检验,治疗前后非正态分布的数据比较采用非参数检验的Wilcoxon秩和检验。采用Kaplan-Meier法绘制生存曲线,log-rank法比较生存曲线差异,并用Cox比例风险回归模型进行单因素和多因素分析,将单因素分析中 $P < 0.1$ 的变量纳入多因素Cox回归模型,变量选择采用LR前进法。所有检验为双侧检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 患者一般临床特征

70例初诊MM患者中,男46例,女24例,男女比例1.9:1.0;中位发病年龄64(37~78)岁;IgG型31例,IgA型27例,轻链型10例,IgD型

1 例,不(寡)分泌型 1 例;DS 分期中 I + II 期 12 例,III 期 58 例;ISS 分期中 I 期 14 例,II 期 21 例,III 期 35 例;R-ISS 分期中 I 期 8 例,II 期 51 例,III 期 11 例。血红蛋白(Hb)(91.72±23.69)g/L,血小板计数(PLT)151.0×10<sup>9</sup>/L(32.0×10<sup>9</sup>/L~515.0×10<sup>9</sup>/L),血肌酐(Cr)94.5(39.0~881.0)μmol/L,LDH 166.5(74.0~782.0)U/L,白蛋白(ALB)32.0(14.0~46.0)g/L,β<sub>2</sub>-MG 4.2(1.3~38.0)mg/L,血清钙(Ca<sup>2+</sup>)2.2(1.7~3.9)mmol/L。NLR 2.34(0~6.76),LMR 2.73(0~14.47),PLR 116.50(0~594.24)。FISH 检测 13q<sup>-</sup> 25/70 例,17p<sup>-</sup> 15/70 例,1q21<sup>+</sup> 35/70 例,t(11;14) 19/

34 例,t(4;14) 8/34 例,t(14;16) 2/34 例。CD3<sup>+</sup> 百分比 74.0%(37%~93%),CD3<sup>+</sup> CD4<sup>+</sup> 百分比 42.5%(13%~62%),CD3<sup>+</sup> CD8<sup>+</sup> 百分比 26.0%(9%~100%),CD4/CD8 比值≤1 的比例 21.4%(15/70),CD3<sup>-</sup> CD19<sup>+</sup> 百分比 5.4%(0.4%~23.7%),NK 细胞百分比 14.3%(2.8%~4.9%)。

比较不同 ISS 及 R-ISS 分期患者免疫生物标志物水平的差别,结果显示不同 ISS 及 R-ISS 分期的患者 LMR 水平差异有统计学意义(P=0.018、0.004)(图 1),而 NLR、PLR 以及 T/B/NK 淋巴细胞亚群水平差异无统计学意义。

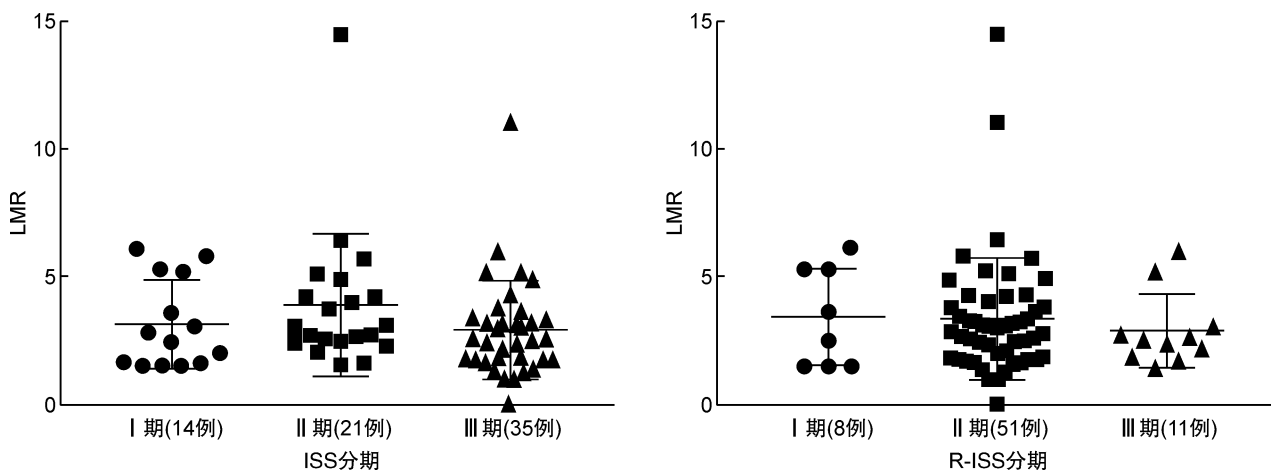


图 1 不同 ISS 及 R-ISS 分期 LMR 比较

2.2 疗效分析

所有患者诊断后均接受至少含蛋白酶体抑制剂和(或)免疫调节剂等新药的方案进行诱导治疗。42 例患者使用蛋白酶体抑制剂,31 例患者使用免疫调节剂;其中 3 例患者同时使用蛋白酶体抑制剂和免疫调节剂。70 例患者均可评估疗效,最佳疗效达 sCR 或 CR 17 例(24.3%),VGPR 18 例(25.7%),PR 13 例(18.6%),SD 3 例(4.3%),PD 19 例(27.1%),ORR 为 68.6%(48/70)。

分别以 NLR、LMR、PLR、CD3<sup>+</sup> 百分比、CD3<sup>+</sup> CD4<sup>+</sup> 百分比、CD3<sup>+</sup> CD8<sup>+</sup> 百分比、CD3<sup>-</sup> CD19<sup>+</sup> 百分比、NK 细胞百分比的中位数作为 cut-off 值,将患者分别分为高低 2 组。低 NLR 组患者中 29 例(82.9%)获得 ORR,明显高于高 NLR 组的 54.3%(P=0.010);但 2 组间 sCR/CR 率比较差异无统计学意义(28.6% vs 20.0%,P=0.403)。而高 LMR 组患者不管是 ORR 还是 sCR/CR 率均明显高于低 LMR 组,ORR 分别为 91.4%和 45.9%(P<0.001);sCR/CR 率分别为 34.3%和 14.3%(P=0.050)。此外,不同 T 细胞及 NK 淋巴细胞亚群水平的变化亦影响患者疗效,总体 T 细胞(CD3<sup>+</sup> T 细胞)及 NK(CD16<sup>+</sup> CD56<sup>+</sup>)细胞表达水

平升高组 ORR 分别为 80.6%和 82.9%,明显高于降低组的 55.9%和 54.3%(P=0.026、P=0.010),见表 1。

2.3 达雷妥尤单抗(daratumumab)治疗前后淋巴细胞亚群变化

19 例 PD 患者中 8 例使用以达雷妥尤单抗为基础的联合化疗方案(Dd 方案:达雷妥尤单抗联合地塞米松;DVd 方案:达雷妥尤单抗联合硼替佐米及地塞米松;DRd 方案:达雷妥尤单抗联合来那度胺及地塞米松)。结果显示,达雷妥尤单抗治疗前后,外周血 CD3<sup>+</sup> T 细胞、CD3<sup>+</sup> CD4<sup>+</sup> T 细胞、CD3<sup>+</sup> CD8<sup>+</sup> T 细胞、CD4/CD8 比值、CD16<sup>+</sup> CD56<sup>+</sup> NK 细胞、CD3<sup>-</sup> CD19<sup>+</sup> B 细胞水平比较差异无统计学意义,见表 2。

2.4 生存及预后分析

截至末次随访,70 例患者中进展/复发 19 例,死亡 11 例,中位随访时间 28.70(7.83~36.47)个月。与低 NLR 组患者比较,高 NLR 组患者的 PFS 及 OS 缩短(均为未达到,P=0.002、0.208);而高 LMR 组患者的 PFS 及 OS 较低 LMR 组明显延长(均为未达到,P=0.006、0.028);低 PLR 的 PFS 时间未达到,OS 时间为 35.73 个月,高 PLR 组

PFS 及 OS 时间均为未达到, 差异有统计学意义 ( $P=0.028, 0.012$ )。单因素分析显示, ISS 分期、R-ISS 分期、 $\beta_2$ -MG、LMR、PLR、 $CD3^+ CD8^+$  T 细胞百分比、 $CD4/CD8$  比值是患者 OS 的影响因素 ( $P<0.05$ )。将单因素分析中  $P<0.1$  的因素纳入

Cox 回归模型进行多因素分析, 结果显示, R-ISS 分期 ( $HR = 8.001, 95\% CI 2.222 \sim 28.812, P = 0.001$ )、 $CD4/CD8$  比值 ( $HR = 3.875, 95\% CI 1.005 \sim 14.946, P = 0.049$ ) 是患者 OS 的独立不良预后因素 (表 3)。

表 1 初诊 MM 患者不同水平免疫生物标志物疗效比较

因素	例数	ORR(48 例)		sCR/CR(17 例)		因素	例数	ORR(48 例)		sCR/CR(17 例)	
		例(%)	P	例(%)	P			例(%)	P		
NLR			0.010		0.403	$CD3^+ CD8^+$			0.091		0.409
<2.34	35	29(82.9)		10(28.6)		<26.0%	31	18(58.1)		9(29.0)	
$\geq 2.34$	35	19(54.3)		7(20.0)		$\geq 26.0\%$	39	30(76.9)		8(20.5)	
LMR			<0.001		0.050	$CD4/CD8$			<0.001		0.073
<2.73	35	16(45.9)		5(14.3)		正常	55	46(83.6)		16(29.1)	
$\geq 2.73$	35	32(91.4)		12(34.3)		$\leq 1$	15	2(13.3)		1(6.7)	
PLR			0.122		0.403	$CD3^- CD19^+$			1.000		0.780
<116.50	35	21(60.0)		10(28.6)		<5.4%	35	24(68.6)		9(25.7)	
$\geq 116.50$	35	27(77.1)		7(20.0)		$\geq 5.4\%$	35	24(68.6)		8(22.9)	
$CD3^+$			0.026		0.679	NK			0.010		0.403
<74.0%	34	19(55.9)		9(26.5)		<14.3%	35	19(54.3)		7(20.0)	
$\geq 74.0\%$	36	29(80.6)		8(22.2)		$\geq 14.3\%$	35	29(82.9)		10(28.6)	
$CD3^+ CD4^+$			0.607		0.403						
<42.5%	35	23(65.7)		7(20.0)							
$\geq 42.5\%$	35	25(71.4)		10(28.6)							

表 2 8 例使用达雷妥尤单抗治疗前后外周血淋巴细胞亚群水平比较

M(范围)

组别	$CD3^+ / \%$	$CD3^+ CD4^+ / \%$	$CD3^+ CD8^+ / \%$	$CD4/CD8$	$CD3^- CD19^+ / \%$	NK/ %
治疗前	75(50~90)	44.0(31~55)	24(17~100)	0.66(0.16~1.43)	3.45(1.90~11.90)	19.35(6.10~32.80)
治疗后	76(45~96)	28.5(20~66)	33(24~48)	0.60(0.27~2.54)	1.75(0.40~3.80)	18.65(1.20~29.40)
Z	-0.421	-0.981	-1.120	-0.560	-1.859	-0.700
P	0.674	0.326	0.263	0.575	0.063	0.484

表 3 影响初诊 MM 患者 OS 的单因素及多因素分析

因素	单因素分析		多因素分析	
	HR(95%CI)	P	HR(95%CI)	P
年龄(<65 岁 vs $\geq 65$ 岁)	2.642(0.571~12.730)	0.214		
ISS 分期(I / II 期 vs III 期)	5.993(1.282~28.005)	0.023		
R-ISS 分期(I / II 期 vs III 期)	13.240(3.930~44.605)	<0.001	8.001(2.222~28.812)	0.001
Hb(<115 g/L vs $\geq 115$ g/L)	0.413(0.053~3.229)	0.400		
Cr(<177 $\mu$ mol/L vs $\geq 177$ $\mu$ mol/L)	3.104(0.894~10.775)	0.074		
ALB(<35 g/L vs $\geq 35$ g/L)	0.807(0.238~2.734)	0.731		
$Ca^{2+}$ (<2.55 mmol/L vs $\geq 2.55$ mmol/L)	0.773(0.099~6.053)	0.807		
LDH(<245 U/L vs $\geq 245$ U/L)	2.704(0.535~8.031)	0.291		
$\beta_2$ -MG(<5.5 mg/L vs $\geq 5.5$ mg/L)	4.819(1.260~18.430)	0.022		
NLR(<2.34 vs $\geq 2.34$ )	2.174(0.630~7.505)	0.219		
LMR(<2.73 vs $\geq 2.73$ )	0.211(0.046~0.977)	0.047		
PLR(<116.50 vs $\geq 116.50$ )	0.171(0.036~0.801)	0.025		
$CD3^+$ (<74.0% vs $\geq 74.0\%$ )	0.530(0.155~1.819)	0.313		
$CD3^+ CD4^+$ (<42.5% vs $\geq 42.5\%$ )	2.515(0.713~8.876)	0.152		
$CD3^+ CD8^+$ (<26.0% vs $\geq 26.0\%$ )	0.239(0.062~0.920)	0.037		
$CD4/CD8$ ( $\leq 1$ vs 正常)	7.809(2.283~26.710)	<0.001	3.875(1.005~14.946)	0.049
$CD3^- CD19^+$ (<5.4% vs $\geq 5.4\%$ )	0.941(0.286~3.101)	0.920		
NK(<14.3% vs $\geq 14.3\%$ )	1.594(0.465~5.460)	0.458		

按患者伴有影响预后的免疫指标(LMR、PLR、CD3<sup>+</sup>CD8<sup>+</sup>百分比、CD4/CD8 比值)数量,将患者分为 0 或 1 个、2 个和 ≥3 个预后不良因素组,3 组患者的中位 OS 时间分别为未达到、未达到及 35.74 个月,差异有统计学意义( $P = 0.0003$ );患者伴有的预后不良因素数量越多,中位 OS 时间越短(图 2)。

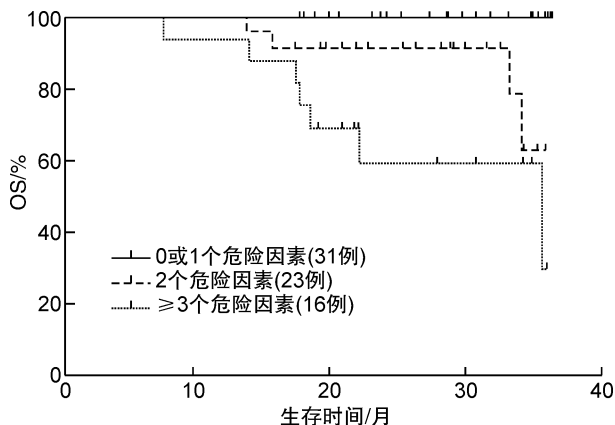


图 2 伴有不同数量预后不良因素的初诊 MM 患者 OS 比较

### 3 讨论

随着对 MM 生物学特征的深入探索,越来越多的证据表明骨髓微环境在 MM 的疾病演变中发挥重要作用,骨髓微环境中免疫细胞功能失调可致机体抗肿瘤免疫功能受到抑制,从而促进骨髓瘤的发生、发展<sup>[2,13]</sup>。目前蛋白酶体抑制剂、免疫调节剂、干细胞移植以及单克隆抗体、CAR-T 等免疫治疗手段广泛应用于临床,极大改善了 MM 患者的预后。但仍有一些患者并不能从中获益,疾病反复复发进展,这可能与免疫功能的缺陷密切相关。因此,寻找经济有效且广泛可用的免疫生物标志物准确快速地评估 MM 患者的免疫功能至关重要。

淋巴细胞和单核细胞是机体重要的免疫防御系统,参与免疫调控、防御和监视作用。多项研究结果显示,NLR、LMR、PLR 等肿瘤免疫炎症指标是机体免疫能力和肿瘤免疫监控功能强弱的体现,可作为血液系统肿瘤预后判断的指标<sup>[10,14]</sup>。Romano 等<sup>[15]</sup>对 208 例初诊 MM 患者的免疫炎症指标与预后进行初步探讨发现,NLR ≥ 2 及 LMR < 3.6 的患者 PFS 更短,多因素分析证实 NLR 和 LMR 是新药治疗的 MM 患者 PFS 的预测因子。本研究结果显示,高 NLR 组(≥2.34)患者的 ORR 明显降低且 PFS 时间明显缩短;而高 LMR 组(≥2.73)和高 PLR(≥116.50)组患者获得更高的缓解率及更长的生存时间;与既往研究结果基本一致<sup>[16-17]</sup>。

细胞免疫和体液免疫是人体特异性免疫的两个方面,研究表明除 B 淋巴细胞介导的体液免疫异

常,T 淋巴细胞介导的细胞免疫异常以及 NK 细胞功能异常在 MM 的发病机制中也发挥重要的作用<sup>[18-20]</sup>。本研究发现不同 ISS 分期及 R-ISS 分期的外周血淋巴细胞亚群水平差异无统计学意义,可能与样本较少相关;但患者外周血 CD3<sup>+</sup>及 NK 细胞表达水平升高组 ORR 明显高于降低组;这提示在 MM 中 T 细胞及 NK 细胞的活化增殖可以增强机体的抗肿瘤作用<sup>[21-22]</sup>。既往多项研究报道,与健康人比较,MM 患者外周血中 CD4/CD8 比值下降,CD4/CD8 比值失衡与 MM 患者的不良预后相关<sup>[23-24]</sup>。本研究结果显示,CD4/CD8 比值 ≤ 1 组患者的 ORR 仅为 13.3%,进一步证实 T 细胞功能异常与 MM 患者的预后密切相关。

研究表明达雷妥尤单抗可以调节免疫微环境,降解髓源性抑制细胞、调节性 T 细胞(CD38<sup>+</sup>Tregs)及 B 细胞(CD38<sup>+</sup>Bregs)水平,使 CD3<sup>+</sup>总体 T 细胞、CD4<sup>+</sup>辅助 T 细胞、CD8<sup>+</sup>杀伤 T 细胞水平明显升高<sup>[25]</sup>。此外由于 NK 细胞表达 CD38,因此 NK 细胞对达雷妥尤单抗介导的细胞溶解作用敏感;达雷妥尤单抗使用后,外周血和骨髓中 NK 细胞表达降低。本研究中共 8 例患者使用达雷妥尤单抗治疗,但用药前后淋巴细胞亚群变化差异无统计学意义。导致这种结果的原因,一方面考虑与研究样本数量有限相关,另一方面可能与达雷妥尤单抗不同的联合用药对淋巴细胞亚群的影响不同有关。

综上所述,NLR、LMR、PLR 等免疫炎症指标及外周血淋巴细胞亚群在一定程度上反映了机体的免疫状态,高 NLR、低 LMR 及低 PLR 可能提示 MM 患者预后更差,而 T 细胞及 NK 细胞的活化可以增强机体的抗骨髓瘤作用。因此,对于初诊 MM 患者,充分评估机体的免疫状态对判断疾病预后具有重要意义。但目前关于以上免疫炎症指标界值的选取,尚未达成统一意见,且免疫功能复杂的调控机制仍未阐明。因此需要扩大样本量及进行深入的基础研究探讨免疫功能在 MM 临床治疗过程中的意义,为患者免疫治疗提供更为可靠的理论依据。

**利益冲突** 所有作者均声明不存在利益冲突

### 参考文献

- [1] Rajkumar SV. Multiple myeloma: 2020 update on diagnosis, risk-stratification and management[J]. Am J Hematol, 2020, 95(5): 548-567.
- [2] Lemaire M, Deleu S, De Bruyne E, et al. The microenvironment and molecular biology of the multiple myeloma tumor[J]. Adv Cancer Res, 2011, 110: 19-42.
- [3] De Raeve HR, Vanderkerken K. The role of the bone marrow microenvironment in multiple myeloma[J]. Histol Histopathol, 2005, 20(4): 1227-1250.
- [4] Adams-Huet B, Jialal I. The neutrophil count is supe-

- rior to the neutrophil/lymphocyte ratio as a biomarker of inflammation in nascent metabolic syndrome [J]. *Ann Clin Biochem*, 2019, 56(6):715-716.
- [5] 张林,陈玥,张宝红. 血小板-淋巴细胞比率、中性粒细胞-淋巴细胞比率及红细胞分布宽度在冠心病严重程度中的诊断价值[J]. *临床心血管病杂志*, 2020, 36(9):824-827.
- [6] 乾叶子,杨威,吕媛媛,等. N端脑钠肽前体、可溶性人基质裂解素2及血小板/淋巴细胞比值对慢性心力衰竭的诊断价值[J]. *临床心血管病杂志*, 2021, 37(3):239-243.
- [7] Krenn-Pilkko S, Langsenlehner U, Thurner EM, et al. The elevated preoperative platelet-to-lymphocyte ratio predicts poor prognosis in breast cancer patients[J]. *Br J Cancer*, 2014, 110(10):2524-2530.
- [8] Diem S, Schmid S, Krapf M, et al. Neutrophil-to-Lymphocyte ratio(NLR) and Platelet-to-Lymphocyte ratio (PLR) as prognostic markers in patients with non-small cell lung cancer(NSCLC) treated with nivolumab[J]. *Lung Cancer*, 2017, 111:176-181.
- [9] Lee SF, Ng TY, Spika D. Prognostic value of lymphocyte-monocyte ratio at diagnosis in Hodgkin lymphoma: a meta-analysis [J]. *BMC Cancer*, 2019, 19(1):338.
- [10] Stefaniuk P, Szymczyk A, Podhorecka M. The Neutrophil to Lymphocyte and Lymphocyte to Monocyte Ratios as New Prognostic Factors in Hematological Malignancies-A Narrative Review [J]. *Cancer Manag Res*, 2020, 12:2961-2977.
- [11] Belotti A, Doni E, Bolis S, et al. Peripheral blood lymphocyte/monocyte ratio predicts outcome in follicular lymphoma and in diffuse large B-cell lymphoma patients in the rituximab era[J]. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*, 2015, 15(4):208-213.
- [12] 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.
- [13] Pessoa DMR, Vidriales MB, Paiva B, et al. Analysis of the immune system of multiple myeloma patients achieving long-term disease control by multidimensional flow cytometry[J]. *Haematologica*, 2013, 98(1):79-86.
- [14] 朱成斌,蔡春莲. 血常规指标对初诊多发性骨髓瘤临床分期和预后预测价值的研究[J]. *临床血液学杂志*, 2021, 34(10):723-727.
- [15] Romano A, Laura PN, 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(12):649.
- [16] Kelkitli E, Atay H, Cilingir F, et al. Predicting survival for multiple myeloma patients using baseline neutrophil/lymphocyte ratio[J]. *Ann Hematol*, 2014, 93(5):841-846.
- [17] 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(12):18792-18801.
- [18] Joshua D, Suen H, Brown R, et al. The T Cell in Myeloma [J]. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*, 2016, 16(10):537-542.
- [19] Huang LQ, Wang JX, He K, et al. Analysis of peripheral blood T-cell subsets and regulatory T-cells in multiple myeloma patients [J]. *Cell Mol Biol (Noisy-le-grand)*, 2018, 64(5):113-117.
- [20] Pittari G, Vago L, Festuccia M, et al. Restoring Natural Killer Cell Immunity against Multiple Myeloma in the Era of New Drugs [J]. *Front Immunol*, 2017, 8:1444.
- [21] Kawano Y, Roccaro AM, Ghobrial IM, et al. Multiple Myeloma and the Immune Microenvironment [J]. *Curr Cancer Drug Targets*, 2017, 17(9):806-818.
- [22] 许婷,唐亚男,何月茹,等. NK细胞及调节性T细胞在多发性骨髓瘤中的表达水平及其意义[J]. *临床血液学杂志*, 2020, 33(3):187-190.
- [23] Koike M, Sekigawa I, Okada M, et al. Relationship between CD4(+)/CD8(+) T cell ratio and T cell activation in multiple myeloma: reference to IL-16 [J]. *Leuk Res*, 2002, 26(8):705-711.
- [24] 朱明霞, 王文丽, 王晶, 等. 45例多发性骨髓瘤患者细胞免疫功能变化及其临床意义[J]. *中华血液学杂志*, 2014, 35(12):1053-1057.
- [25] Pick M, Vainstein V, Goldschmidt N, et al. Daratumumab resistance is frequent in advanced-stage multiple myeloma patients irrespective of CD38 expression and is related to dismal prognosis [J]. *Eur J Haematol*, 2018, 100(5):494-501.

(收稿日期:2021-09-08 修回日期:2022-01-12)