

血清前白蛋白水平对初诊多发性骨髓瘤患者预后的影响

陆琴¹ 张娣娣²

[摘要] **目的:**探讨血清前白蛋白(prealbumin,PA)水平对初诊多发性骨髓瘤(multiple myeloma,MM)患者预后的影响。**方法:**纳入医院 2014 年 1 月—2020 年 12 月收治的初诊 MM 患者进行前瞻性队列研究,根据患者初诊时血清 PA 的中位数,分为低水平组和高水平组,绘制 2 组生存曲线,比较 2 年生存状况;同时应用 Cox 比例风险模型进一步分析血清 PA 对初诊 MM 患者预后的影响。**结果:**共入选 83 例患者,其中 2 例失访,1 例中途放弃治疗,最终 80 例患者进入研究。80 例 MM 患者血清 PA 中位数为 13.64 mg/dL,低水平组单核细胞计数、淋巴细胞计数、血小板计数、白蛋白水平低于高水平组,C 反应蛋白水平高于高水平组($P<0.05$)。高、低血清 PA 水平患者生存时间分别为(22.89±0.45)个月、(19.17±1.13)个月,低血清 PA 水平患者 2 年生存时间明显低于高水平组($\chi^2=6.400, P=0.001$)。无论是否调整混杂因素,血清 PA 低表达均可增加 MM 患者病死的风险($P<0.05$);且每增加 2 mg/dL 血清 PA,MM 患者 2 年病死的风险明显降低($P<0.05$)。**结论:**血清 PA 是影响初诊 MM 患者预后的独立危险因素。

[关键词] 多发性骨髓瘤;前白蛋白;预后

DOI:10.13201/j.issn.1004-2806.2023.10.011

[中图分类号] R733.3 **[文献标志码]** A

Effect of serum prealbumin level on prognosis of newly diagnosed patients with multiple myeloma

LU Qin¹ ZHANG Didi²

¹Department of Hematology, Nantong Haimen People's Hospital, Nantong, 226100, China;

²Department of Oncology, Nantong Tumor Hospital)

Corresponding author: ZHANG Didi, E-mail: 2632376711@qq.com

Abstract Objective: To explore the effect of serum prealbumin(PA) level on the prognosis of newly diagnosed patients with multiple myeloma(MM). **Methods:** A prospective cohort study was carried out among the newly diagnosed MM patients admitted to the hospital from January 2014 to December 2020. According to the median of serum PA at the time of initial diagnosis, the patients were divided into low level group and high level group. The survival curves of the two groups were drawn and the two-year survival status was compared. At the same time, Cox proportional risk model was used to further analyze the influence of serum PA on the prognosis of newly diagnosed MM patients. **Results:** A total of 83 patients were enrolled, of which 2 case were lost, 1 case gave up treatment halfway, and finally 80 patients entered the study. The median of serum PA in 80 patients with MM was 13.64 mg/dL. The levels of monocyte count, lymphocyte count, platelet count and albumin in the low level group were lower than those in the high level group, and the level of C-reactive protein was higher than that in the high level group($P<0.05$). The survival time of patients with high and low serum PA levels was (22.89±0.45) months and (19.17±1.13) months, respectively. The 2-year survival time of patients with low serum PA level was significantly lower than that of patients with high serum PA level($\chi^2=6.400, P=0.001$). Whether or not the confounding factors were adjusted, the low expression of serum PA could increase the risk of death in MM patients($P<0.05$). The risk of death of patients with MM decreased significantly by 2 mg/dL of serum PA increased for 2 years ($P<0.05$). **Conclusion:** Serum PA may be an independent risk factor affecting the prognosis of newly diagnosed MM patients.

Key words multiple myeloma; prealbumin; prognosis

¹江苏省南通市海门区人民医院血液科(江苏南通,226100)

²南通市肿瘤医院肿瘤科

通信作者:张娣娣,E-mail:2632376711@qq.com

多发性骨髓瘤(multiple myeloma, MM)的预后与宿主、肿瘤特征、治疗方案及其对药物的敏感性有关^[1]。临床上常用 Durie-Salmon 分期(DS 分期)、国际分期系统(ISS 分期)来进行预后判断^[2]。同时可通过基因表达谱、细胞遗传检查等手段来提前评估患者预后,但其费用较高^[3]。目前 MM 患者预后判断仍是研究热点。临床研究发现肿瘤引发的炎症及分解代谢可影响总能量摄入,导致患者预后不良^[3]。国内外多项研究表明营养状况可影响肿瘤疗效^[4-5]。营养不良可能与化疗耐受性降低、感染增加、化疗不良事件等相关,影响患者预后。目前已有文献报道白蛋白(albumin, ALB)、营养相关指数等相关指标可独立预测肿瘤患者预后,但尚无统一的“金标准”^[6]。前白蛋白(prealbumin, PA)是目前评估营养状态的“金标准”,半衰期短、排除迅速,对营养状况的急性改变很敏感,也是急性期反应的一个负向指标。已有研究证实 PA 水平降低与危重症患者预后不良相关^[7]。但该指标与 MM 患者预后关系的研究鲜少,本研究旨在分析血清 PA 水平对初诊 MM 患者预后的影响,探讨其是否可评估 MM 患者的预后。

1 资料与方法

1.1 资料

采用前瞻性队列研究,纳入我院 2014 年 1 月—2020 年 12 月收治的初诊为 MM 的患者进行前瞻性队列研究。纳入标准:①MM 符合《中国多发性骨髓瘤诊治指南(2013 年修订)》^[8]中相关诊断标准,且均初次确诊;②年龄 > 18 周岁;③均具有化疗治疗指征;④患者及家属均知晓研究具体内容,并自愿签订研究知情同意书。排除标准:①孤立性浆细胞瘤、未定性的单克隆免疫球蛋白病等浆细胞相关疾病;②伴严重心血管疾病、肺部疾病、肝肾疾病及其他恶性肿瘤合并症;③近期输血、献血;④合并自身免疫性疾病(如风湿性关节炎);⑤既往接受过放化疗治疗。剔除或脱落标准:①随访期间因疾病之外的其他因素病死;②治疗期间因严重不良反应未完成相关治疗或中途放弃治疗;③因各种原因失访。

遵循上述纳入及排除标准,共入选 83 例患者,其中 2 例失访,1 例中途放弃治疗,最终 80 例患者进入本研究。

1.2 研究方法

1.2.1 临床治疗方案 所有患者参照《中国多发性骨髓瘤诊治指南(2013 年修订)》接受硼替佐米为基础的诱导化疗方案治疗(包括硼替佐米+阿霉素+地塞米松、硼替佐米+沙利度胺+地塞米松、硼替佐米+环磷酰胺+地塞米松等),并辅以止吐、护胃、护肾、水化、输血、营养神经、抗感染等对症处

理及支持治疗。诱导治疗 3~4 个疗程时评估临床疗效,若达到微小缓解以上可用原方案继续治疗,直至疾病转入平台期,否则更换其他治疗方案,待有效治疗方案至最大疗效后,以沙利度胺、硼替佐米、来那度胺为基础进行维持治疗。

1.2.2 一般基线资料收集 设计基线资料统计表,记录患者性别、年龄、M 蛋白分型、DS 分期、ISS 分期等资料。

1.2.3 血清 PA 及其他实验室指标检测 于患者临床治疗前,取其空腹外周肘静脉血 6 mL,分装于 2 个试管中。1 管直接放置于全自动血细胞分析仪(上海光电医用电子仪器有限公司,MEK-6410P 型)上测定外周血单核细胞计数(absolute monocyte count, AMC)、淋巴细胞计数(absolute lymphocyte count, ALC)、血小板计数(platelet, PLT);另 1 管以 3 000 r/min 速率离心 10 min,取血清,免疫比浊法测定 PA、C 反应蛋白(C-reactive protein, CRP)、 β 2-微球蛋白(β 2-microglobulin, β 2-MG)水平,试剂盒购自柏定生物工程(北京)有限公司;速率法测定乳酸脱氢酶(lactic dehydrogenase, LDH),试剂盒购自上海景源医疗器械有限公司;干式化学法测定血红蛋白(haemoglobin, Hb),试剂盒购自杭州联晟生物科技有限公司;溴甲酚绿法测定 ALB,试剂盒购自浙江维益生物科技有限公司;肌氨酸氧化酶法测定血肌酐(serum creatinine, Cr),试剂盒购自曲阜裕隆生物科技有限公司。

1.2.4 临床分组方法 根据患者血清 PA 中位数进行分组, \geq PA 中位数归为高水平组(44 例), $<$ PA 中位数归为低水平组(36 例)。

1.2.5 随访 所有患者自接受治疗开始进行为期 2 年的随访,以门诊随访、电话回访的方式进行(1 个月电话随访 1 次,每 3 个月至门诊随访 1 次),随访截止时间为 2022 年 12 月 30 日,以患者病死或随访时间结束为终点事件。

1.3 统计学方法

采用 SPSS 25.0 软件进行数据处理,Shapiro-Wilk 检验计量资料正态性,符合正态分布者采用 $\bar{X} \pm S$ 表示,采用 t 检验;计数资料用例(%)表示,采用 χ^2 检验;等级资料采用秩和检验;比较不同组之间的生存分布采用 Kaplan-Meier 法估计生存函数,并使用 log-rank 检验比较不同组之间的生存分布的差异;血清 PA 对初诊 MM 患者临床预后的影响采用 Cox 回归分析。双侧检验水准 $\alpha=0.05$ 。

2 结果

2.1 不同血清 PA 水平患者临床资料分析

80 例 MM 患者血清 PA 为 $(16.64 \pm$

3.41)mg/dL,中位数为 13.64 mg/dL。低水平组 AMC、ALC、PLT、ALB 水平低于高水平组,CRP

水平高于高水平组($P < 0.05$);2 组其他资料比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表 1。

表 1 不同血清 PA 水平患者临床资料分析

变量	血清 PA 水平		统计值	P
	低水平组(n=36)	高水平组(n=44)		
性别/例			$\chi^2=0.019$	0.892
男	21	25		
女	15	19		
年龄/岁	58.67±3.48	58.20±3.41	$t=0.597$	0.552
M 蛋白分型/例			$\chi^2=0.202$	0.653
IgG 型	19	21		
非 IgG 型	17	23		
ISS 分期/例			$Z=0.099$	0.921
I 期	7	9		
II 期	14	17		
III 期	15	18		
DS 分期/例			$Z=0.353$	0.724
I 期	6	7		
II 期	7	7		
III 期	23	30		
AMC/($\times 10^9/L$)	0.31±0.08	0.42±0.10	$t=5.597$	<0.001
ALC/($\times 10^9/L$)	1.25±0.25	1.67±0.26	$t=7.458$	<0.001
PLT/($\times 10^9/L$)	130.67±12.33	159.85±12.64	$t=10.382$	<0.001
CRP/(mg/L)	8.21±1.63	6.37±1.45	$t=5.295$	<0.001
$\beta 2$ -MG/(g/L)	3.27±1.01	3.31±0.96	$t=0.137$	0.891
LDH/(U/L)	187.66±10.36	190.01±10.54	$t=1.000$	0.320
Hb/(g/L)	79.62±8.64	82.33±8.82	$t=1.385$	0.170
ALB/(g/L)	32.54±4.27	40.61±4.43	$t=8.237$	<0.001
Cr/($\mu\text{mol/L}$)	150.34±12.78	148.63±12.54	$t=0.602$	0.549

2.2 不同血清 PA 水平患者生存状况

高、低血清 PA 水平患者生存时间分别为 (22.89±0.45)个月、(19.17±1.13)个月,低血清 PA 水平患者 2 年生存时间明显低于高水平组 ($\chi^2=6.400, P=0.001$)。见图 1。

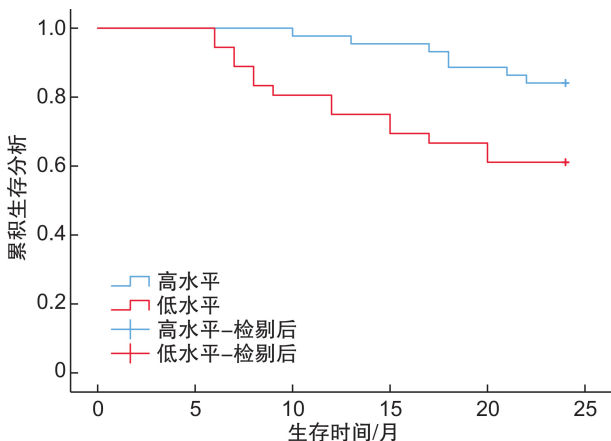


图 1 不同血清 PA 水平 MM 患者生存状况

2.3 不同血清 PA 水平患者病死率的风险比例

经 Cox 回归分析显示,与高水平组比较,低水平患者病死风险明显升高。调整 AMC、ALC、PLT、ALB 后,血清 PA 低水平患者病死风险仍然显著升高。进一步校正 CRP 后,血清 PA 低水平患者病死风险仍较高。无论是否调整混杂因素,血清 PA 低表达均可增加 MM 患者病死风险 ($P < 0.05$)。见表 2。

表 2 血清 PA 水平影响初诊 MM 患者预后的风险比

变量	血清 PA 水平		P
	低水平组	高水平组	
例数	36	44	—
事件数	14	7	0.001
模型 1	0.696(0.611~0.793)	1	<0.001
模型 2	0.653(0.553~0.769)	1	<0.001
模型 3	0.652(0.553~0.768)	1	<0.001

模型 1:未校正任何因素;模型 2:校正 AMC、ALC、PLT、ALB;模型 3:校正 AMC、ALC、PLT、ALB、CRP。

2.4 每增加 2 mg/dL 血清 PA 水平患者病死率的风险比例

血清 PA 作为 1 个连续变量并定义 PA 每 2 mg/dL 为 1 段,发现血清 PA 每增加 2 mg/dL,MM 患者 2 年病死风险明显降低。见表 3。

表 3 每增加 2 mg/dL 血清 PA 水平患者病死率的风险比例

项目	每增加 2 mg/dL 血清 PA(n=80)	P
模型 1	0.524(0.422~0.650)	<0.001
模型 2	0.509(0.396~0.653)	<0.001
模型 3	0.508(0.395~0.653)	<0.001

模型 1:未校正任何因素;模型 2:校正 AMC、ALC、PLT、ALB;模型 3:校正 AMC、ALC、PLT、ALB、CRP。

3 讨论

本研究结果显示血清 PA 水平降低与 MM 患者 2 年高病死率风险存在关联性。这一结果提示了血清 PA 对评估 MM 患者预后具有积极意义。目前已有较多研究表明,肿瘤微环境改变可影响癌细胞增殖、转移^[9-10]。肿瘤微环境在调节癌症患者免疫反应中发挥关键作用。肿瘤细胞及其微环境通常会产生大量免疫调节分子,这些分子会对免疫细胞的功能产生负面(抑制因子)或正面(激活因子)影响。肿瘤微环境可根据肿瘤微环境的组成将免疫反应从肿瘤破坏性模式转换为肿瘤促进模式。因此,肿瘤免疫微环境被认为是肿瘤生物学和临床特征的重要决定因素。

目前无论在实体瘤还是血液肿瘤中,免疫疗法都是临床上重要的治疗策略,且获得了良好的效果。肿瘤微环境是通过提供营养和营养支持来影响疾病进展,重塑肿瘤微环境即改变营养摄取及分解代谢,从而介导免疫、增强氧化应激抵抗力等,进而影响肿瘤预后^[11]。故通过观察 MM 患者营养状况对判断其预后具有一定作用。PA 是一种急性时负向反应蛋白,主要在肝脏中合成的 54 kDa 蛋白质,受到蛋白质平衡急剧变化的影响,比 ALB 对营养支持的反应更快^[12]。因此,PA 在临床上逐渐取代 ALB 作为评价营养状况更有效的指标。已有研究结果显示血清 PA 可作为肝癌患者预后指标^[13]。有文献指出营养状态是血液系统疾病患者的独立预后因素^[14]。本研究低血清 PA 水平患者病死率更高也证实了这一点。其具体的机制可能与肿瘤微环境相关。免疫细胞功能与新陈代谢息息相关,细胞代谢改变可影响免疫细胞功能。若 MM 患者营养不足会影响免疫细胞功能及数量,免疫功能受损,导致化疗药物耐受性降低并增加感染风险,进而影响预后。由此可知,PA 可通过影响肿瘤微环

境这一机制影响 MM 患者预后。

肿瘤细胞的增殖、侵袭可通过影响机体免疫系统产生促炎因子,促使分解代谢增强。肿瘤细胞生长局部呈炎症反应会导致其处于缺氧状态,缺氧诱导因子表达增加加重机体炎症反应,进而激活免疫系统^[15]。免疫系统针对肿瘤细胞的刺激做出应答释放大量炎症因子,导致机体代谢亢进,分解高于合成,加重了营养不良,促使机体向恶病质状态进一步靠近^[16]。这均可解释血清 PA 水平可作为癌症患者生存结局的预后指标。本研究中不同血清 PA 水平患者的 CRP 水平之间存在明显差异($P < 0.05$)。说明了血清 PA 与 MM 患者炎症反应具有一定的关系,可能通过炎症反应相关机制影响预后。

此外,本研究结果也显示不同血清 PA 水平患者的 AMC、ALC、PLT 指标也存在一定的差异性($P < 0.05$)。AMC、ALC、PLT 是临床常见评估机体感染指标。而感染是 MM 患者重要的合并症之一。研究表明 MM 患者感染的发生率在诱导治疗的前 2~3 个月和晚期疾病的过程中最高,约占早期病死的 50%^[17]。2005 年的相关报道就指出诊断出 MM 的患者 60 d 内病死的主要原因是感染和肾衰竭^[18]。抗体障碍是 MM 患者感染的主要原因,但其他因素,如免疫功能不良、化疗相关的粒细胞减少等也在其中发挥一定作用。多项研究已证实营养不良可增加机体感染风险^[19-20]。上述结果均揭示了血清 PA 对 MM 进展的控制具有重要的意义。另外本研究将血清 PA 作为 1 个连续变量并定义 PA 每 2 mg/dL 为 1 段,结果发现 MM 患者 2 年内病死风险降低。这一结果再次证实了血清 PA 可影响 MM 患者预后,提示了对患者营养状况进行干预可降低其病死率。

综上所述,血清 PA 是影响初诊 MM 患者预后的独立危险因素,通过监测血清 PA 有助于早期判断患者病死情况,以便于早期进行营养干预,进而改善患者临床结局。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 赵晶,刘海波,习杰英.多发性骨髓瘤患者中 LncRNA DAPK1-IT1 的表达与其临床意义研究[J].临床血液学杂志,2022,35(3):190-194.
- [2] Abdallah NH, Binder M, Rajkumar SV, et al. A simple additive staging system for newly diagnosed multiple myeloma[J]. Blood Cancer J, 2022, 12(1): 21.
- [3] Hanamura I. Multiple myeloma with high-risk cytogenetics and its treatment approach[J]. Int J Hematol, 2022, 115(6): 762-777.
- [4] 何建冰,段红兵,康健乐,等.食管癌病人围手术期营养状况对其术后恢复的影响[J].肠外与肠内营养,

- 2021,28(2):75-78.
- [5] Nuchit S, Lam-Ubol A, Paemuang W, et al. Alleviation of dry mouth by saliva substitutes improved swallowing ability and clinical nutritional status of post-radiotherapy head and neck cancer patients: a randomized controlled trial[J]. *Support Care Cancer*, 2020,28(6):2817-2828.
- [6] 王晓敏,林晓珂,施晴谊,等.术前营养对老年口腔鳞状细胞癌患者预后的影响[J]. *福建医科大学学报*, 2022,56(5):408-413.
- [7] 李军根,陆士奇,肖接承,等.血清C反应蛋白/前白蛋白比值对重型颅脑外伤患者预后的预测价值[J]. *中国急救医学*, 2022,42(9):760-764.
- [8] 中国医师协会血液科医师分会,中华医学会血液学分会,中国多发性骨髓瘤工作组.中国多发性骨髓瘤诊治指南(2013年修订)[J]. *中华内科杂志*, 2013,52(9):791-795.
- [9] Vitale I, Manic G, Coussens LM, et al. Macrophages and metabolism in the tumor microenvironment[J]. *Cell Metab*, 2019,30(1):36-50.
- [10] Hinshaw DC, Shevde LA. The tumor microenvironment innately modulates cancer progression[J]. *Cancer Res*, 2019,79(18):4557-4566.
- [11] 林家俞,秦洁洁,蒋玲曦.肿瘤微环境中免疫细胞的代谢研究进展[J]. *上海交通大学学报(医学版)*, 2022,42(8):1122-1130.
- [12] Smith SH. Using albumin and prealbumin to assess nutritional status[J]. *Nursing*, 2017,47(4):65-66.
- [13] 侯忠衡,张磊,王祁,等.术前血清前白蛋白对TACE治疗不可切除肝细胞癌患者预后的预测价值[J]. *介入放射学杂志*, 2022,31(6):587-592.
- [14] 宗立翎,杨晶,薛胜利,等.急性白血病患者化疗期间营养状况变化的观察研究[J]. *中国实验血液学杂志*, 2022,30(4):1028-1033.
- [15] 闫可,魏苑怡,杨洁,等.系统免疫炎症指数联合临床分期对食管癌患者预后的预测价值[J]. *中华放射医学与防护杂志*, 2022,42(1):25-31.
- [16] Swamydas M, Murphy EV, Ignatz-Hoover JJ, et al. Deciphering mechanisms of immune escape to inform immunotherapeutic strategies in multiple myeloma[J]. *J Hematol Oncol*, 2022,15(1):17.
- [17] Blimark C, Holmberg E, Mellqvist UH, et al. Multiple myeloma and infections: a population-based study on 9253 multiple myeloma patients[J]. *Haematologica*, 2015,100(1):107-113.
- [18] Augustson BM, Begum G, Dunn JA, et al. Early mortality after diagnosis of multiple myeloma: analysis of patients entered onto the United Kingdom Medical Research Council trials between 1980 and 2002—Medical Research Council Adult Leukaemia Working Party[J]. *J Clin Oncol*, 2005,23(36):9219-9226.
- [19] 张金冉,魏海梁,王庆庆,等.多因素综合血管性痴呆伴肺部感染患者发生营养不良预测模型的构建[J]. *医学综述*, 2020,26(24):4962-4967.
- [20] Triarico S, Rinninella E, Cintoni M, et al. Impact of malnutrition on survival and infections among pediatric patients with cancer: a retrospective study[J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2019,23(3):1165-1175.

(收稿日期:2023-02-22)