

炎症-营养指标对新诊断多发性骨髓瘤患者预后和早期死亡的预测作用*

王亮¹ 李娜¹ 王雪¹ 刘雪¹ 朱锋¹ 李振宇¹ 王莹¹ 徐开林¹

[摘要] 目的:探讨炎症-营养指标对新诊断多发性骨髓瘤(newly diagnosed multiple myeloma, NDMM)患者的预后及早期死亡的预测作用。方法:回顾性分析 2015 年 8 月至 2022 年 2 月在徐州医科大学附属医院初次诊断的 161 例 NDMM 患者的临床资料,包括年龄、性别、血红蛋白、白蛋白、乳酸脱氢酶(LDH)、血肌酐、血 β 2-微球蛋白、肿瘤负荷、浆细胞表面的 CD27 及 CD56 表达、荧光原位杂交检测细胞遗传学结果、是否合并髓外病变、是否合并脾大、预后营养指数(PNI)、炎症指标单核-淋巴细胞比值(MLR)、系统性免疫炎症指数以及治疗方案。对初诊时基线特征及治疗方案进行单因素及多因素 Cox 比例风险回归分析探索影响预后的因素,采用单因素及多因素 logistic 回归方法分析影响早期死亡的因素。结果:单因素 Cox 回归分析显示,血红蛋白、LDH、PNI、MLR、CD27 是影响患者无进展生存时间的因素($P < 0.05$);年龄、LDH、PNI、MLR、CD27、CD56 是影响患者总生存时间的因素($P < 0.05$)。多因素 Cox 回归分析显示,高 LDH、高 MLR、CD27 阴性是影响无进展生存时间的独立危险因素($P < 0.05$);年龄 ≥ 65 岁、高 LDH、低 PNI、高 MLR、1q21 扩增阳性是影响总生存时间的独立危险因素($P < 0.05$)。12 个月内死亡和 24 个月内死亡的发生率分别为 11.5%和 24.2%。年龄 ≥ 65 岁、浆细胞表面 CD56 阴性是 12 个月内死亡和 24 个月内死亡的独立影响因素;高 LDH 是 12 个月内死亡的独立影响因素;高 MLR、低 PNI 是 24 个月内死亡的独立影响因素(均 $P < 0.05$)。结论:低 PNI、高 MLR 是影响 NDMM 患者预后的独立不良因素,可能预示患者早期死亡的风险增加。

[关键词] 多发性骨髓瘤;单核-淋巴细胞比值;预后营养指数;早期死亡;预后因素

DOI:10.13201/j.issn.1004-2806.2024.09.010

[中图分类号] R733.3 [文献标志码] A

The role of inflammatory-nutritional indicators in predicting the prognosis and early mortality of newly diagnosed multiple myeloma patients

WANG Liang LI Na WANG Xue LIU Xue ZHU Feng LI Zhenyu
WANG Ying XU Kailin

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

Corresponding author: XU Kailin, E-mail: lihmd@163.com

Abstract Objective: To investigate the prognostic role of inflammation-nutrition indicators in predicting the prognosis and early mortality of newly diagnosed multiple myeloma(NDMM) patients. **Methods:** The clinical data of 161 patients with NDMM from August 2015 to February 2022 at the Affiliated Hospital of Xuzhou Medical University were retrospectively analyzed. The clinical data included age, gender, hemoglobin, albumin, lactate dehydrogenase(LDH), creatinine, blood β 2-microglobulin, tumor burden, CD27 and CD56 expression on plasma cell surface, cytogenetics detecting by fluorescence in situ hybridization, presence of extramedullary disease, splenomegaly, prognostic nutritional index(PNI), inflammation indicators monocyte-lymphocyte ratio(MLR), systemic immune inflammation index, and treatment regimens. Single-factor and multi-factor Cox proportional hazards regression analyses were conducted on baseline characteristics at initial diagnosis and treatment regimens to explore factors influencing prognosis; single-factor and multi-factor logistic regression methods were used to analyze factors affecting early mortality. **Results:** Univariate Cox regression analysis showed that hemoglobin, LDH, PNI, MLR, and CD27 were factors affecting patients' progression-free survival($P < 0.05$); age, LDH, PNI, MLR, CD27 and CD56 were factors affecting patients' overall survival($P < 0.05$). Multivariate Cox regression analysis showed that high LDH, high MLR, and plasma cell surface CD27 negativity were independent risk factors affecting progression-free survival; age ≥ 65 years, high LDH, low PNI, high MLR, and 1q21 amplification were

*基金项目:国家自然科学基金(No:81930005)

¹徐州医科大学附属医院血液科(江苏徐州,221002)

通信作者:徐开林,E-mail:lihmd@163.com

independent adverse prognostic factors affecting overall survival($P < 0.05$). The occurrence rates of death within 12 months(EM12) and 24 months(EM24) were 11.5% and 24.2%, respectively. Age ≥ 65 years and plasma cell surface CD56 negativity were independent factors for both EM12 and EM24; high LDH was an independent factor for EM12; high MLR and low PNI were independent factors for EM24($P < 0.05$). **Conclusion:** Low PNI and high MLR are independent risk factors affecting the prognosis of NDMM patients and may indicate an increased risk of early mortality for patients.

Key words multiple myeloma; monocyte-lymphocyte ratio; prognostic nutritional index; early mortality; prognostic factors

尽管蛋白酶体抑制剂、免疫调节剂和单克隆抗体等新药联合应用显著改善了多发性骨髓瘤患者的预后,多发性骨髓瘤仍然是一个异质性疾病,部分患者会早期死亡。对新诊断多发性骨髓瘤(newly diagnosed multiple myeloma, NDMM)患者进行预后评估,尽早识别早期死亡的危险因素,有助于更精准地识别高危患者,以指导个体化治疗。目前的国际分期系统(International Staging System, ISS)已在临床上广泛应用,在 ISS 分期系统的基础上结合细胞遗传学的 R-ISS 分期系统在预后预测准确性方面显示出较大提升,新推出的 R2-ISS 分期系统也在不同患者中显示出良好的区分度^[1-2]。然而,这些分期系统尚不能准确预测患者的生存结局^[3]。Grant 等^[4]研究表明,美国东部肿瘤协作组体能状况评分(ECOG-PS) ≥ 2 、R-ISS III 期、高龄是影响早期死亡的预后因素;而 Kumar 等^[5]研究显示,年龄、血小板计数、血清肌酐(Cr)水平、血清白蛋白(Alb)水平、血清 $\beta 2$ -微球蛋白($\beta 2$ -MG)、乳酸脱氢酶(lactate dehydrogenases, LDH)水平与早期死亡相关。由此可见,对于早期死亡的预测尚缺乏统一标准。近年来多项研究聚焦于炎症及营养状况对恶性肿瘤预后的影响。炎症指标如单核-淋巴细胞比值(monocytes-lymphocytes ratio, MLR)、系统性免疫炎症指数(systemic immune-inflammation index, SII)以及预后营养指数(prognostic nutritional index, PNI)已被视为多种恶性肿瘤的预后指标,其中包括多发性骨髓瘤^[6-9]。本研究纳入了炎症指标和 PNI,旨在更精准分析影响 NDMM 患者预后和早期死亡的危险因素,探讨 MLR、SII 以及 PNI 对 NDMM 患者的预后和早期死亡的预测作用。

1 资料与方法

1.1 资料

经过徐州医科大学附属医院伦理委员会批准后,回顾性收集 2015 年 8 月至 2022 年 2 月在徐州医科大学附属医院初诊的 161 例 NDMM 患者的临床资料,以国际骨髓瘤工作组(IMWG)-2014 作为诊断标准^[10]。入组患者具有与诊断标准、疗效评估相关的检查结果,并能够得到完整的随访资料。

1.2 数据收集及参数定义

数据收集包括患者初诊时的白细胞计数、中性

粒细胞计数、淋巴细胞计数、单核细胞计数、血红蛋白(HGB)、血小板计数、Alb、Cr、血钙(Ca^{2+})、LDH、骨髓细胞形态学中浆细胞比例、流式细胞术检测异常浆细胞表型及其比例、血免疫球蛋白及轻链、尿轻链、 $\beta 2$ -MG、荧光原位杂交(fluorescence in situ hybridization, FISH)检测细胞遗传学异常、有无合并脾大、有无合并髓外病变(extramedullary disease, EMD)(定义为骨旁、远处器官、皮下、淋巴结、中枢神经系统内发现异常浆细胞)。PNI 计算方法:PNI=血清 Alb 水平(g/L)+5 \times 外周血淋巴细胞计数($\times 10^9$ /L)。PNI < 45 定义为低 PNI 指数^[11-13]。MLR 计算方法:MLR=单核细胞计数($\times 10^9$ /L)/淋巴细胞计数($\times 10^9$ /L)。SII 计算方法:SII=血小板计数($\times 10^9$ /L) \times 中性粒细胞计数($\times 10^9$ /L)/单核细胞计数($\times 10^9$ /L)。

1.3 随访

采用电话、查阅门诊及住院电子病历的方法进行随访,截止时间为 2023 年 12 月 20 日。总生存(overall survival, OS)定义为自确诊至临床死亡或随访结束的时间。无进展生存(progression-free survival, PFS)定义为自首次治疗起至疾病进展或复发,或因任何原因死亡,或随访结束的时间。早期死亡定义为生存时间小于 24 个月,包括 12 个月内死亡和 24 个月内死亡。

1.4 统计学处理

采用 R4.3.2 进行统计学分析。符合正态分布的计量资料以 $\bar{X} \pm S$ 表示,非正态分布的计量资料以中位数(范围)表示。多重插补法插补了 LDH 和 $\beta 2$ -MG 的缺失值。连续数值变量的最佳截断值采用时间依赖的受试者工作曲线特征(time-dependent ROC, tROC)法确定。采用 Kaplan-Meier 法进行生存分析,显著性检验采用 log-rank 法。采用单因素及多因素 Cox 比例风险回归分析影响 PFS 及 OS 的不良预后因素;采用单因素及多因素 logistic 回归方法分析影响早期死亡的预后因素。将单因素分析中 $P < 0.1$ 的因素纳入多因素分析。双边 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 基线特征

本研究共纳入 161 例 NDMM 患者,其中男 93 例(57.8%),女 68 例(42.2%);中位年龄 63(31~

84)岁; IgG 型 80 例(49.7%), IgA 型 30 例(18.6%), 轻链型 47 例(29.2%), IgD 型 2 例(1.2%), 不分泌型 2 例(1.2%); ISS 分期 I 期 57 例(35.4%), II 期 72 例(44.7%), III 期 32 例(19.9%)。FISH 结果异常 150 例(93.2%), 其中 1q21 扩增 116 例(72.0%), IgH 重排 142 例(88.2%), 13q14 缺失 89 例(55.3%), P53 缺失 32 例(19.9%), Rb 缺失 74 例(46.0%)。28 例(17.4%)患者合并 EMD, 34 例(21.1%)患者具有高肿瘤负荷(定义为骨髓细胞形态学中浆细胞比例 >50%)。

在死亡或首次复发前, 38 例(23.6%)患者仅接受以蛋白酶体抑制剂为基础的化疗, 3 例(1.9%)患者仅接受以免疫调节剂为基础的化疗, 119 例(73.9%)患者先后接受了蛋白酶体抑制剂、免疫调节剂或两者联合应用, 1 例(0.6%)患者因基础状况较差未能接受任何骨髓瘤相关治疗, 没有患者接受不包括蛋白酶体抑制剂、免疫调节剂、CD38 单抗中任何一种的传统化疗方案。病程中 46 例(28.6%)患者接受了自体干细胞移植(autologous stem cell transplantation, ASCT)。

本研究队列中, 患者的 MLR 中位数为 0.228 (0.039~1.840)。根据 2 年 OS 采用 tROC 法确定 MLR 的截断值为 0.225。SII 中位数为 318 (7.31~1 934.50), 根据 2 年 OS 采用 tROC 法确定 SII 的截断值为 474.81。161 例 NDMM 患者的 MLR、SII 及相关临床特征见表 1。

2.2 NDMM 患者预后影响因素分析

本组患者的中位随访时间为 35.4 个月(95% CI 31.5~41.7)。中位 OS 为 54.2 个月(95% CI 45.5~未达到), 中位 PFS 为 28.1 个月(95% CI 24.1~37.0)。使用 Cox 回归分析影响患者预后的因素, 将年龄、性别、HGB、Alb、PNI、LDH、Cr、血 β2-MG、肿瘤负荷、炎症相关指标(MLR、SII)、浆细胞表面的 CD27 及 CD56 表达、FISH 检测结果、是否合并 EMD、是否脾大、治疗方案纳入单因素分析。单因素分析结果显示, HGB、LDH、PNI、MLR、CD27、免疫调节剂的应用、ASCT 是影响患者 PFS 的因素; 年龄、LDH、PNI、MLR、CD27、CD56、免疫调节剂的应用、ASCT 是影响患者 OS 的因素 (P < 0.05)。多因素分析结果显示, 高 LDH、高 MLR、CD27 阴性是影响 PFS 的独立危险因素, 免疫调节剂的应用、ASCT 则是影响 PFS 的独立保护因素; 年龄 ≥ 65 岁、高 LDH、低 PNI、高 MLR、1q21 扩增阳性是影响 OS 的独立危险因素, 免疫调节剂的应用、ASCT 是影响 OS 的独立保护因素 (P < 0.05), 见表 2、3。

2.3 早期死亡的单因素和多因素分析

本研究中患者 12 个月内死亡和 24 个月内死

亡的发生率分别为 11.5%(18/157)和 24.2%(36/149)。死亡原因主要是疾病进展及疾病相关并发症。单因素及多因素 logistic 回归分析显示, 年龄 ≥ 65 岁、浆细胞表面 CD56 阴性是 12 个月内死亡和 24 个月内死亡的独立影响因素; 高 LDH 是 12 个月内死亡的独立影响因素; 高 MLR、低 PNI 是 24 个月内死亡的独立影响因素 (P < 0.05), 见表 4、5。

表 1 161 例 NDMM 患者的临床特征

临床特征	例(%)	临床特征	例(%)
年龄/岁		β2-MG/(mg/L)	
<65	95(59.0)	<3.5	95(59.0)
≥65	66(41.0)	≥3.5	66(41.0)
性别		细胞遗传学	
女	68(42.2)	正常	11(6.8)
男	93(57.8)	P53 缺失	32(19.9)
HGB/(g/L)		1q21 扩增	116(72.0)
≥100	61(37.9)	Rb 缺失	74(46.0)
<100	100(62.1)	IgH 重排	142(88.2)
Ca ²⁺ /(mmol/L)		13q14 缺失	89(55.3)
<2.65	131(81.4)	CD27	
≥2.65	30(18.6)	阳性	131(81.4)
Alb/(g/L)		阴性	30(18.6)
≥40	46(28.6)	CD56	
<40	115(71.4)	阳性	111(68.9)
Cr/(μmol/L)		阴性	50(31.1)
<177	126(78.3)	DS 分期	
≥177	35(21.7)	I	14(8.7)
LDH/(U/L)		II	39(24.2)
<250	127(78.9)	III	108(67.1)
≥250	34(21.1)	ISS 分期	
PNI		I	57(35.4)
≥45	68(42.2)	II	72(44.7)
<45	93(57.8)	III	32(19.9)
MLR		蛋白酶体抑制剂	
<0.225	76(47.2)	否	4(2.5)
≥0.225	85(52.8)	是	157(97.5)
SII		免疫调节剂	
<474.81	115(71.4)	否	39(24.2)
≥474.81	46(28.6)	是	122(75.8)
骨髓浆细胞比例/%		ASCT	
<50	127(78.9)	否	115(71.4)
≥50	34(21.1)	是	46(28.6)
脾			
正常	136(84.5)		
增大	25(15.5)		

表 2 NDMM 患者 PFS 的单因素与多因素分析

临床特征	单因素分析			多因素分析		
	HR	95%CI	P	HR	95%CI	P
年龄(≥65 岁 vs <65 岁)	1.502	0.999~2.258	0.050	1.147	0.717~1.833	0.568
性别(男 vs 女)	1.048	0.695~1.581	0.823			
骨髓浆细胞比例(≥50% vs <50%)	1.035	0.636~1.683	0.890			
HGB(<100 g/L vs ≥100 g/L)	1.660	1.069~2.578	0.024	1.472	0.926~2.338	0.102
Alb(<40 g/L vs ≥40 g/L)	1.198	0.752~1.907	0.447			
Cr(≥177 μmol/L vs <177 μmol/L)	1.407	0.856~2.314	0.178			
LDH(≥250 U/L vs <250 U/L)	2.245	1.423~3.543	0.001	1.802	1.091~2.975	0.021
Ca ²⁺ (≥2.65 mmol/L vs <2.65 mmol/L)	1.033	0.618~1.729	0.900			
β2-MG(≥3.5 mg/L vs <3.5 mg/L)	1.160	0.767~1.754	0.482			
PNI(<45 vs ≥45)	1.692	1.101~2.601	0.016	1.526	0.974~2.389	0.065
脾(增大 vs 正常)	0.717	0.399~1.290	0.267			
初诊时合并 EMD(是 vs 否)	1.277	0.771~2.115	0.342			
MLR(≥0.225 vs <0.225)	2.509	1.622~3.880	<0.001	2.294	1.443~3.645	<0.001
SII(≥474.81 vs <474.81)	1.189	0.763~1.852	0.445			
CD27(阴性 vs 阳性)	2.004	1.262~3.181	0.003	1.771	1.081~2.902	0.023
CD56(阴性 vs 阳性)	1.438	0.940~2.201	0.094	1.004	0.644~1.566	0.986
P53 缺失(是 vs 否)	1.118	0.668~1.871	0.671			
1q21 扩增(是 vs 否)	1.323	0.830~2.106	0.239			
Rb 缺失(是 vs 否)	1.172	0.779~1.761	0.447			
IgH 重排(是 vs 否)	1.491	0.786~2.829	0.221			
13q14 缺失(是 vs 否)	1.066	0.707~1.607	0.760			
蛋白酶体抑制剂(是 vs 否)	0.718	0.226~2.277	0.574			
免疫调节剂(是 vs 否)	0.536	0.343~0.835	0.006	0.548	0.344~0.873	0.011
ASCT(是 vs 否)	0.415	0.245~0.702	0.001	0.488	0.277~0.858	0.013

表 3 NDMM 患者 OS 的单因素与多因素分析

临床特征	单因素分析			多因素分析		
	HR	95%CI	P	HR	95%CI	P
年龄(≥65 岁 vs <65 岁)	2.359	1.408~3.951	0.001	1.837	1.020~3.309	0.043
性别(男 vs 女)	1.121	0.672~1.869	0.662			
骨髓浆细胞比例(≥50% vs <50%)	0.850	0.451~1.603	0.616			
HGB(<100 g/L vs ≥100 g/L)	1.441	0.835~2.486	0.190			
Alb(<40 g/L vs ≥40 g/L)	1.713	0.909~3.226	0.096	1.169	0.418~3.263	0.766
Cr(≥177 μmol/L vs <177 μmol/L)	1.791	0.994~3.226	0.052	1.496	0.784~2.853	0.222
LDH(≥250 U/L vs <250 U/L)	2.536	1.466~4.388	0.001	2.329	1.273~4.262	0.006
Ca ²⁺ (≥2.65 mmol/L vs <2.65 mmol/L)	1.193	0.633~2.247	0.586			
β2-MG(≥3.5 mg/L vs <3.5 mg/L)	1.397	0.835~2.337	0.202			
PNI(<45 vs ≥45)	2.401	1.352~4.264	0.003	2.618	1.045~6.556	0.040
脾(增大 vs 正常)	0.978	0.507~1.886	0.946			
初诊时合并 EMD(是 vs 否)	1.150	0.597~2.217	0.675			
MLR(≥0.225 vs <0.225)	2.813	1.583~4.996	<0.001	2.147	1.130~4.082	0.020
SII(≥474.81 vs <474.81)	1.492	0.876~2.541	0.141			
CD27(阴性 vs 阳性)	1.801	1.024~3.169	0.041	1.520	0.804~2.871	0.197
CD56(阴性 vs 阳性)	1.697	1.011~2.851	0.046	1.232	0.718~2.111	0.449
P53 缺失(是 vs 否)	1.546	0.846~2.825	0.157			
1q21 扩增(是 vs 否)	1.704	0.938~3.095	0.080	2.325	1.177~4.594	0.015
Rb 缺失(是 vs 否)	1.047	0.630~1.739	0.861			
IgH 重排(是 vs 否)	1.678	0.778~3.617	0.187			
13q14 缺失(是 vs 否)	0.942	0.566~1.567	0.819			
蛋白酶体抑制剂(是 vs 否)	0.561	0.173~1.820	0.336			
免疫调节剂(是 vs 否)	0.512	0.300~0.874	0.014	0.520	0.284~0.952	0.034
ASCT(是 vs 否)	0.315	0.149~0.664	0.002	0.448	0.203~0.989	0.047

表4 NDMM患者早期死亡的单因素分析

临床特征	12个月内死亡			24个月内死亡		
	OR	95%CI	P	OR	95%CI	P
年龄(≥ 65 岁 vs < 65 岁)	3.296	1.169~9.295	0.024	4.656	2.089~10.378	< 0.001
性别(男 vs 女)	2.047	0.693~6.047	0.195	0.890	0.422~1.880	0.761
骨髓浆细胞比例($\geq 50\%$ vs $< 50\%$)	0.434	0.095~1.986	0.282	0.396	0.129~1.210	0.104
HGB(< 100 g/L vs ≥ 100 g/L)	1.250	0.443~3.523	0.673	1.103	0.511~2.381	0.803
Alb(< 40 g/L vs ≥ 40 g/L)	1.045	0.350~3.118	0.937	1.879	0.758~4.658	0.173
Cr(≥ 177 μ mol/L vs < 177 μ mol/L)	3.437	1.240~9.529	0.018	1.538	0.657~3.603	0.321
LDH(≥ 250 U/L vs < 250 U/L)	4.720	1.702~13.086	0.003	2.799	1.225~6.394	0.015
Ca ²⁺ (≥ 2.65 mmol/L vs < 2.65 mmol/L)	0.859	0.232~3.179	0.820	1.070	0.418~2.744	0.887
$\beta 2$ -MG(≥ 3.5 mg/L vs < 3.5 mg/L)	0.906	0.332~2.474	0.847	1.388	0.658~2.927	0.390
PNI(< 45 vs ≥ 45)	1.531	0.544~4.307	0.420	3.231	1.366~7.639	0.008
脾(增大 vs 正常)	1.100	0.294~4.119	0.887	0.619	0.198~1.936	0.410
初诊时合并EMD(是 vs 否)	1.417	0.429~4.678	0.568	1.500	0.598~3.763	0.388
MLR(≥ 0.225 vs < 0.225)	3.549	1.114~11.305	0.032	5.105	2.081~12.523	< 0.001
SII(≥ 474.81 vs < 474.81)	2.865	1.057~7.763	0.039	1.849	0.847~4.040	0.123
CD27(阴性 vs 阳性)	1.286	0.391~4.225	0.679	1.338	0.538~3.325	0.531
CD56(阴性 vs 阳性)	5.526	1.938~15.759	0.001	2.906	1.350~6.258	0.006
P53缺失(是 vs 否)	2.250	0.773~6.548	0.137	2.179	0.931~5.099	0.073
1q21扩增(是 vs 否)	2.079	0.572~7.559	0.266	2.267	0.873~5.891	0.093
Rb缺失(是 vs 否)	0.722	0.265~1.968	0.524	0.924	0.439~1.948	0.836
IgH重排(是 vs 否)	2.448	0.307~19.525	0.398	2.676	0.588~12.174	0.203
13q14缺失(是 vs 否)	0.788	0.295~2.101	0.633	0.761	0.362~1.599	0.470
蛋白酶体抑制剂(是 vs 否)	0.364	0.036~3.701	0.393	0.276	0.038~2.035	0.207
免疫调节剂(是 vs 否)	0.265	0.097~0.727	0.010	0.551	0.244~1.243	0.151
ASCT(是 vs 否)	< 0.001	0~ ∞	0.991	0.173	0.050~0.598	0.006

表5 NDMM患者早期死亡的多因素分析

临床特征	12个月内死亡			24个月内死亡		
	OR	95%CI	P	OR	95%CI	P
年龄(≥ 65 岁 vs < 65 岁)	4.279	1.156~15.830	0.029	2.830	1.067~7.502	0.037
LDH(≥ 250 U/L vs < 250 U/L)	5.778	1.584~21.079	0.008	2.301	0.826~6.412	0.111
MLR(≥ 0.225 vs < 0.225)	1.070	0.252~4.544	0.927	4.191	1.487~11.814	0.007
CD56(阴性 vs 阳性)	4.857	1.463~16.132	0.010	2.976	1.157~7.653	0.024
Cr(≥ 177 μ mol/L vs < 177 μ mol/L)	1.272	0.337~4.806	0.723			
SII(≥ 474.81 vs < 474.81)	2.539	0.673~9.579	0.169			
免疫调节剂(是 vs 否)	0.308	0.090~1.062	0.062			
PNI(< 45 vs ≥ 45)				3.960	1.326~11.825	0.014
P53缺失(是 vs 否)				2.828	0.944~8.471	0.063
1q21扩增(是 vs 否)				2.936	0.883~9.756	0.079
ASCT(是 vs 否)				0.263	0.063~1.088	0.065

3 讨论

随着新药时代的到来,多发性骨髓瘤患者的预后已经得到显著改善,但多发性骨髓瘤仍不可治愈。对于多发性骨髓瘤的治疗目标是尽可能延长患者的生存时间,改善生活质量。因此,对患者进行精准预后分层,早期识别患者预后高危因素,降低早期死亡率,采用个体化的治疗策略对改善患者

预后具有重要的意义。目前对于早期死亡的定义有不同标准,多数研究中定义为自诊断起12个月内的死亡。研究显示12个月早期死亡率为9.1%~31.9%^[3,14-17]。近年来,关于炎症及营养状况对肿瘤患者预后作用的研究越来越多。研究表明MLR、SII、PNI等炎症-营养指标与包括多发性骨髓瘤在内的多种肿瘤的预后相关,但PNI、MLR与

多发性骨髓瘤患者早期死亡的关系目前尚无报道。

本研究中患者 12 个月内死亡和 24 个月内死亡的发生率分别为 11.5% (18/157) 和 24.2% (36/149), 低于既往研究显示的数据。可能的原因包括纳入人群不同, 以及近年来蛋白酶体抑制剂、免疫调节剂及单克隆抗体等药物在临床中的应用率上升。本研究首次表明, 高 MLR、低 PNI 是 NDMM 患者早期死亡的危险因素。

淋巴细胞在肿瘤免疫治疗中起到重要作用。外周血淋巴细胞减少可能表明肿瘤浸润淋巴细胞的减少, 从而导致肿瘤复发和转移^[18-19]。CD4⁺ T 淋巴细胞的浸润可以激活 CD8⁺ T 淋巴细胞, 从而导致针对肿瘤细胞的细胞毒杀伤作用^[20]。在结肠癌患者中, 低淋巴细胞血症是血液毒性和化疗效果的独立影响因素^[21]。化疗后肿瘤细胞凋亡, 招募 T 细胞进入肿瘤局灶杀伤肿瘤细胞, 可进一步增强治疗效果^[22]。另一方面, 外周血单核细胞浸润到肿瘤组织中演变成肿瘤相关巨噬细胞, 后者参与肿瘤的生长、侵袭及转移。此外, 单核细胞分泌的肿瘤坏死因子 α 、白细胞介素-1、白细胞介素-8 (又称 CXCL8), 均与肿瘤患者的不良预后有关^[23-24]。因此, MLR 间接反映了肿瘤微环境中淋巴细胞的缺失或单核-巨噬细胞的增加, 以及免疫-免疫逃逸的失衡。高 MLR 一定程度上可以导致单克隆浆细胞自肿瘤微环境中逃逸, 此类患者应采用同时包含免疫调节剂及蛋白酶体抑制剂的方案治疗^[25]。诊断时、自体造血干细胞移植前后的低 MLR (或较高的外周血淋巴细胞计数) 预示着多发性骨髓瘤患者的良好预后^[25-27]。本研究结果进一步显示, 高 MLR 是患者 24 个月内死亡的危险因素, 在 12 个月内死亡中的影响无统计学意义, 提示早期对高 MLR 患者采取更积极的治疗措施可能改善其远期预后。

营养与肿瘤患者治疗过程的完成率、肿瘤的复发率、合并感染的出现等有关, 从而影响肿瘤患者的预后。在动物研究中, 营养不良导致了更严重的炎症反应^[28]。而急性炎症往往会损害肿瘤患者的营养状况, 消耗 Alb, 从而延长患者的住院时间, 影响患者的生存^[29-30]。此外, 营养不良可导致继发性的免疫失调, 外周血淋巴细胞计数降低^[18]。Chen 等^[31]和 Bunt 等^[32]研究发现, 营养不良的头颈部肿瘤患者外周血白细胞介素-6 水平升高, 从而导致髓源性抑制细胞的比例增加, 产生免疫抑制环境, 促进肿瘤进一步生长。上述研究表明, 应当尽早筛查营养不良的肿瘤患者并早期干预^[33]。是否能够改善低 PNI 的多发性骨髓瘤患者的预后, 仍有待进一步探究。

本研究表明, 浆细胞表面 CD56 阴性是患者 12 个月内死亡和 24 个月内死亡的独立影响因素。目

前关于 CD56 在多发性骨髓瘤中扮演的角色仍不明确^[34]。Koumpis 等^[35]研究发现, CD56 阴性与多项不良预后因素, 如高 LDH、高 β 2-MG、更差的临床分期等有关。CD56 表达还可能与特定侵袭性多发性骨髓瘤亚型相关, 如 t(11;14) 与 CD56 mRNA 水平显著负相关, 而 t(4;14) 与 CD56 mRNA 水平呈正相关, 此外 CD56 表达与 t(14;16) 呈负相关^[34]。Kremer 等^[36]研究发现, EMD 病变普遍缺乏 CD56 表达。然而, CD56 对预后的影响仍存在争议。Zhang 等^[37]的荟萃分析显示, CD56 低表达在亚洲患者中与较差的 OS 和 PFS 相关, 而在非亚洲患者中二者的相关性未被证实。另一方面, CD56 低表达可能会导致硼替佐米的疗效欠佳^[38-39]。因此, CD56 低表达可能间接导致预后较差或早期死亡。

本研究发现, 患者 12 个月内死亡和 24 个月内死亡的影响因素存在差异。其中高龄、浆细胞表面 CD56 阴性是两者共同的独立危险因素; 高 LDH 是 12 个月内死亡的独立危险因素, 而高 MLR、低 PNI 是 24 个月内死亡的独立危险因素。二者影响因素存在差异的原因之一可能是高 LDH 与高肿瘤负荷及更差的药物疗效有关^[40], 因此导致了患者 12 个月内死亡的发生。此外, 这一现象可能提示高 MLR 和较差的营养状况对早期死亡患者中相对远期的病情进展更有预测意义。另外, 在 OS 的影响因素分析中, 1q21 扩增在单因素 Cox 分析中无统计学意义 ($P=0.080$), 但在多因素 Cox 分析中有统计学意义。这可能是因为单因素分析中, 1q21 扩增对 OS 的影响包含了其他变量的影响和相互作用, 而多因素分析消除了这些因素的干扰, 从而显示出 1q21 扩增在 OS 中的独立影响作用。

本研究存在一定的局限性。由于本研究为单中心、回顾性研究, 病例数量较为有限, 可能存在选择偏倚。而且, 由于大多数患者未能完善 IgH 重排位点的检查, 未能分析既往临床研究中确定的 IgH 高危位点对早期死亡的影响。

综上所述, 低 PNI、高 MLR 是影响 NDMM 患者预后的独立不良因素, 并且可能预示患者早期死亡的风险增加。未来无论是对早期死亡的预测, 还是对预后的评估, 均应全面考虑患者分子生物学、细胞遗传学及患者营养状况等因素, 建立更为准确的预测模型。同时, 治疗方案也应包含对患者营养状况的改善, 最终为多发性骨髓瘤患者提供更加个体化、更有效的治疗方案。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] D'Agostino M, Cairns DA, Lahuerta JJ, et al. Second Revision of the International Staging System (R2-ISS) for Overall Survival in Multiple Myeloma: A Europe-

- an Myeloma Network (EMN) Report Within the HARMONY Project[J]. *J Clin Oncol*, 2022, 40(29): 3406-3418.
- [2] Palumbo A, Avet-Loiseau H, Oliva S, et al. Revised International Staging System for Multiple Myeloma: A Report From International Myeloma Working Group[J]. *J Clin Oncol*, 2015, 33(26): 2863-2869.
- [3] Rios-Tamayo R, Sainz J, Martinez-Lopez J, et al. Early mortality in multiple myeloma; the time-dependent impact of comorbidity: A population-based study in 621 real-life patients[J]. *Am J Hematol*, 2016, 91(7): 700-704.
- [4] Grant SJ, Wildes TM, Rosko AE, et al. A real-world data analysis of predictors of early mortality after a diagnosis of multiple myeloma[J]. *Cancer*, 2023, 129(13): 2023-2034.
- [5] Kumar SK, Dispenzieri A, Lacy MQ, et al. Continued improvement in survival in multiple myeloma: changes in early mortality and outcomes in older patients [J]. *Leukemia*, 2014, 28(5): 1122-1128.
- [6] Fan Z, Shou L. Prognostic and clinicopathological impacts of systemic immune-inflammation index on patients with diffuse large B-cell lymphoma: a meta-analysis [J]. *Ther Adv Hematol*, 2023, 14: 20406207231208973.
- [7] 梁飞,董雪燕,唐国峰,等.预后营养指数、控制营养状况对多发性骨髓瘤患者预后的影响[J]. *中华血液学杂志*, 2021, 42(4): 332-337.
- [8] 惠卉,余浩源,李德鹏.外周血淋巴细胞/单核细胞比值、淋巴细胞亚群与去甲基化药物治疗初发骨髓增生异常综合征疗效的相关性研究[J]. *临床血液学杂志*, 2023, 36(3): 200-205.
- [9] 余超,吴玉玲,张手丽,等.血细胞相关比值与多发性骨髓瘤患者临床预后的相关性[J]. *临床血液学杂志*, 2023, 36(4): 249-254.
- [10] 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.
- [11] Raffetti E, Donato F, Castelnovo F, et al. The prognostic role of systemic inflammatory markers on HIV-infected patients with non-Hodgkin lymphoma, a multicenter cohort study[J]. *J Transl Med*, 2015, 13(1): 89.
- [12] Nie R, Yuan S, Chen S, et al. Prognostic nutritional index is an independent prognostic factor for gastric cancer patients with peritoneal dissemination[J]. *Chin J Cancer Res*, 2016, 28(6): 570-578.
- [13] Chen KL, Liu YH, Li WY, et al. The prognostic nutritional index predicts survival for patients with extranodal natural killer/T cell lymphoma, nasal type[J]. *Ann Hematol*, 2015, 94(8): 1389-1400.
- [14] Costa LJ, Gonsalves WI, Kumar SK. Early mortality in multiple myeloma [J]. *Leukemia*, 2015, 29(7): 1616-1618.
- [15] Jung SH, Cho MS, Kim HK, et al. Risk factors associated with early mortality in patients with multiple myeloma who were treated upfront with a novel agents containing regimen[J]. *BMC Cancer*, 2016, 16: 613.
- [16] Xia J, Wang L, Zhou X, et al. Early mortality in elderly patients undergoing treatment for multiple myeloma in real-world practice[J]. *J Int Med Res*, 2018, 46(6): 2230-2237.
- [17] Gonsalves WI, Godby K, Kumar SK, et al. Limiting early mortality: Do's and don'ts in the management of patients with newly diagnosed multiple myeloma[J]. *Am J Hematol*, 2016, 91(1): 101-108.
- [18] Zhang Q, Qian L, Liu T, et al. Prevalence and Prognostic Value of Malnutrition Among Elderly Cancer Patients Using Three Scoring Systems[J]. *Front Nutr*, 2021, 8: 738550.
- [19] 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.
- [20] Rosenberg SA. Progress in human tumour immunology and immunotherapy[J]. *Nature*, 2001, 411(6835): 380-384.
- [21] Ray-Coquard I, Cropet C, Van Glabbeke M, et al. Lymphopenia as a prognostic factor for overall survival in advanced carcinomas, sarcomas, and lymphomas[J]. *Cancer Res*, 2009, 69(13): 5383-5391.
- [22] Sistigu A, Yamazaki T, Vacchelli E, et al. Cancer cell-autonomous contribution of type I interferon signaling to the efficacy of chemotherapy[J]. *Nat Med*, 2014, 20(11): 1301-1309.
- [23] Wu Q, Hu T, Zheng E, et al. Prognostic role of the lymphocyte-to-monocyte ratio in colorectal cancer: An up-to-date meta-analysis [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2017, 96(22): e7051.
- [24] Ren L, Xu J, Li J, et al. A prognostic model incorporating inflammatory cells and cytokines for newly diagnosed multiple myeloma patients[J]. *Clin Exp Med*, 2023, 23(6): 2583-2591.
- [25] 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(12): 649.
- [26] 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(6): e579.
- [27] Jimenez-Zepeda VH, Reece DE, Trudel S, et al. Absolute lymphocyte count as predictor of overall survival for patients with multiple myeloma treated with single autologous stem cell transplant [J]. *Leuk Lym-*

- phoma, 2015, 56(9):2668-2673.
- [28] Baek O, Fabiansen C, Friis H, et al. Malnutrition Pre-disposes to Endotoxin-Induced Edema and Impaired Inflammatory Response in Parenterally Fed Piglets [J]. JPEN J Parenter Enteral Nutr, 2020, 44(4): 668-676.
- [29] Almasaudi AS, McSorley ST, Dolan RD, et al. The relation between Malnutrition Universal Screening Tool (MUST), computed tomography-derived body composition, systemic inflammation, and clinical outcomes in patients undergoing surgery for colorectal cancer [J]. Am J Clin Nutr, 2019, 110(6):1327-1334.
- [30] Carr BI, Guerra V. Serum albumin levels in relation to tumor parameters in hepatocellular carcinoma patients [J]. Int J Biol Markers, 2017, 32(4):e391-e396.
- [31] Chen MF, Chen YY, Chen WC, et al. The relationship of nutritional status with anticancer immunity and its prognostic value for head and neck cancer [J]. Mol Carcinog, 2023, 62(9):138813-98.
- [32] Bunt SK, Yang L, Sinha P, et al. Reduced inflammation in the tumor microenvironment delays the accumulation of myeloid-derived suppressor cells and limits tumor progression [J]. Cancer Res, 2007, 67(20): 10019-10026.
- [33] Arends J, Bodoky G, Bozzetti F, et al. ESPEN Guidelines on Enteral Nutrition: Non-surgical oncology [J]. Clin Nutr, 2006, 25(2):245-259.
- [34] Cottini F, Rodriguez J, Hughes T, et al. Redefining CD56 as a Biomarker and Therapeutic Target in Multiple Myeloma [J]. Mol Cancer Res, 2022, 20(7): 1083-1095.
- [35] Koumpis E, Tassi I, Malea T, et al. CD56 expression in multiple myeloma: Correlation with poor prognostic markers but no effect on outcome [J]. Pathol Res Pract, 2021, 225:153567.
- [36] Kremer M, Ott G, Nathrath M, et al. Primary extramedullary plasmacytoma and multiple myeloma: phenotypic differences revealed by immunohistochemical analysis [J]. J Pathol, 2005, 205(1):92-101.
- [37] Zhang L, Huang Y, Lin Y, et al. Prognostic significance of CD56 expression in patients with multiple myeloma: a meta-analysis [J]. Hematology, 2022, 27(1):122-131.
- [38] Skerget M, Skopec B, Zadnik V, et al. CD56 Expression Is an Important Prognostic Factor in Multiple Myeloma Even with Bortezomib Induction [J]. Acta Haematol, 2018, 139(4):228-234.
- [39] Yoshida T, Ri M, Kinoshita S, et al. Low expression of neural cell adhesion molecule, CD56, is associated with low efficacy of bortezomib plus dexamethasone therapy in multiple myeloma [J]. PLoS One, 2018, 13(5):e0196780.
- [40] Claps G, Faouzi S, Quidville V, et al. The multiple roles of LDH in cancer [J]. Nat Rev Clin Oncol, 2022, 19(12):749-762.

(收稿日期:2024-01-19)

(上接第 648 页)

- [15] Gao P, Zhang W, Fang X, et al. Simultaneous quantification of venetoclax and voriconazole in human plasma by UHPLC-MS/MS and its application in acute myeloid leukemia patients [J]. J Pharm Biomed Anal, 2023, 227:115279.
- [16] Yang X, Mei C, He X, et al. Quantification of Venetoclax for Therapeutic Drug Monitoring in Chinese Acute Myeloid Leukemia Patients by a Validated UHPLC-MS/MS Method [J]. Molecules, 2022, 27(5): 1607.
- [17] Kobayashi M, Yasu T, Suzuki K, et al. Utility of therapeutic drug monitoring of venetoclax in acute myeloid leukemia [J]. Med Oncol, 2022, 39(12):259.
- [18] Salem AH, Dunbar M, Agarwal SK. Pharmacokinetics of venetoclax in patients with 17p deletion chronic lymphocytic leukemia [J]. Anticancer Drugs, 2017, 28(8):911-914.
- [19] Brackman D, Eckert D, Menon R, et al. Venetoclax exposure-efficacy and exposure-safety relationships in patients with treatment-naïve acute myeloid leukemia who are ineligible for intensive chemotherapy [J]. Hematol Oncol, 2022, 40(2):269-279.
- [20] 龚敏, 吴迪, 李秋柏, 等. 维奈克拉治疗急性髓系白血病的疗效与安全性的单中心真实世界研究 [J]. 临床血液学杂志, 2022, 35(5):359-363.
- [21] Winters AC, Gutman JA, Purev E, et al. Real-world experience of venetoclax with azacitidine for untreated patients with acute myeloid leukemia [J]. Blood Adv, 2019, 3(20):2911-2919.
- [22] 盘婉盈, 张映璇, 涂三芳, 等. Venetoclax 联合去甲基化药物治疗复发/难治性急性髓系白血病的疗效及预后分析 [J]. 临床血液学杂志, 2021, 34(9):650-654.
- [23] 李可芯, 赵薇薇, 刘瑶, 等. 维奈克拉血药浓度监测在治疗急性髓系白血病中的价值及联合阿扎胞苷治疗急性髓系白血病的疗效与安全性分析 [J]. 临床血液学杂志, 2022, 35(11):812-816.
- [24] Dinardo CD, Jonas BA, Pullarkat V, et al. Azacitidine and Venetoclax in Previously Untreated Acute Myeloid Leukemia [J]. N Engl J Med, 2020, 383(7): 617-629.

(收稿日期:2024-01-31)