

• 论著—临床研究 •

炎症指标及 CD4⁺/CD8⁺ 对新诊断多发性骨髓瘤患者的预后研究

蒋溪媛¹ 席亚明²

[摘要] 目的:分析新诊断多发性骨髓瘤(newly diagnosed multiple myeloma,NDMM)患者的临床特征并探究中性粒细胞与淋巴细胞比(NLR)、血小板-淋巴细胞比(PLR)、淋巴细胞-单核细胞比(LMR)、CD4⁺/CD8⁺对于NDMM患者预后的影响。方法:回顾性分析2013年1月—2023年12月就诊于兰州大学第一医院的141例NDMM患者的临床资料,收集其一般资料、临床特征、辅助检查、诊断治疗及疗效预后并计算NLR、PLR、LMR、CD4⁺/CD8⁺。结果:通过受试者工作特征(ROC)曲线分别计算出最佳截断值(NLR:2.143,PLR:85.236,LMR:2.584,CD4⁺/CD8⁺:0.780),根据此数据分为高NLR组、低NLR组,高PLR组、低PLR组,高LMR组、低LMR组,高CD4⁺/CD8⁺组、低CD4⁺/CD8⁺组,并与临床资料比较,得到血钙(Ca²⁺)及乳酸脱氢酶(LDH)对于NLR存在影响($P<0.05$); β_2 微球蛋白(β_2 -MG)对于PLR存在影响($P<0.05$);年龄、血小板计数(PLT)、Ca²⁺、LDH、 β_2 -MG、FISH检测是否异常对于LMR存在影响($P<0.05$);PLT、肌酐(Cr)、Ca²⁺、FISH检测是否异常对于CD4⁺/CD8⁺存在影响。治疗效果数据显示,与高NLR组患者相比,低NLR组患者治疗成效明显更为优秀。多因素分析显示,在NDMM患者中,年龄以及NLR被证实是与总生存期和无进展生存期预后显著相关的独立危险因素($P<0.05$)。结论:NLR、LMR、CD4⁺/CD8⁺对于预测NDMM患者预后具有重要意义。

[关键词] 新诊断多发性骨髓瘤;临床特征;中性粒细胞与淋巴细胞比;CD4⁺/CD8⁺

DOI:10.13201/j.issn.1004-2806.2025.01.010

[中图分类号] R733.3 **[文献标志码]** A

Study on prognostic value of inflammation markers and CD4⁺/CD8⁺ ratio in newly diagnosed multiple myeloma patients

JIANG Xiuyan¹ XI Yaming²

(¹The First Clinical Medical College of Lanzhou University, Lanzhou, 730030, China; ²Department of Hematology, the First Hospital of Lanzhou University)

Corresponding author: XI Yaming, E-mail: xiyaming02@163.com

Abstract Objective: To analyze the clinical characteristics of newly diagnosed multiple myeloma (NDMM) patients and explore the effects of neutrophil to lymphocyte ratio (NLR), platelet to lymphocyte ratio (PLR), lymphocyte to monocyte ratio (LMR), and CD4⁺/CD8⁺ on prognosis. **Methods:** A retrospective analysis was conducted on the clinical data of 141 NDMM patients in the First Hospital of Lanzhou University from January 2013 to December 2023. General information, clinical characteristics, auxiliary examinations, diagnosis, treatment, and prognosis were collected, and NLR, PLR, LMR, CD4⁺/CD8⁺ were calculated. **Results:** The optimal cut-off values (NLR: 2.143, PLR: 85.236, LMR: 2.584, CD4⁺/CD8⁺: 0.780) divided patients into high and low groups (high NLR group, low NLR group, high PLR group, low PLR group, high LMR group, low LMR group, high CD4⁺/CD8⁺ group, low CD4⁺/CD8⁺ group), and by comparing with clinical data, it was found that blood calcium (Ca²⁺) and lactate dehydrogenase (LDH) levels have an impact on NLR ($P<0.05$); β_2 -MG level has an impact on PLR ($P<0.05$); Whether age, platelet count (PLT), Ca²⁺, LDH, β_2 -MG, and FISH detection are abnormal have an impact on LMR ($P<0.05$); Abnormalities in PLT, creatinine (Cr), Ca²⁺, and FISH detection have an impact on CD4⁺/CD8⁺. The treatment efficacy data shows that patients in the low NLR group have significantly better treatment outcomes compared with patients in the high NLR group. Multivariate analysis showed that age and NLR were significantly independent risk factors associated with overall survival and progression free survival in NDMM patients ($P<0.05$). **Conclusion:** NLR, LMR, CD4⁺/CD8⁺ are of great significance in predicting the

¹ 兰州大学第一临床医学院(兰州,730030)

² 兰州大学第一医院血液科

通信作者:席亚明,E-mail:xiyaming02@163.com

prognosis of NDMM patients.

Key words newly diagnosed multiple myeloma; clinical features; neutrophil-to-lymphocyte ratio; $CD4^+/CD8^+$

多发性骨髓瘤(multiple myeloma, MM)是一种恶性浆细胞克隆性增殖疾病,其发病率占血液系统恶性肿瘤的 10%以上^[1]。其临床特征表现为骨痛、肾功能不全、高钙血症、贫血以及反复发生的感染情况^[2]。近年来随着以抗 B 细胞成熟抗原(B-cell maturation antigen, BCMA)的 CAR-T(嵌合抗原受体 T 细胞)疗法和双特异性抗体为主的新型药物出现,以及自体造血干细胞移植(autologous stem cell transplantation, auto-HSCT)的广泛应用,患者的生存时间(OS)得到明显延长^[3],但最终还是会复发。所以我们需要探索一些方便且容易获得的预后指标。血液里的炎症细胞及全身性的炎症反应(SIR)对于肿瘤所在的微环境以及恶性疾病的持续发展具有显著的影响,包括中性粒细胞与淋巴细胞比(NLR)、血小板-淋巴细胞比(PLR)、淋巴细胞-单核细胞比(LMR)以及免疫功能相关指标 $CD4^+/CD8^+$ 。这些指标易得且价格低廉,被认为是一种潜在的生物标志物^[4]。因此,本研究通过回顾性分析探讨了近 11 年来兰州大学第一医院接收的新诊断多发性骨髓瘤(newly diagnosed multiple myeloma, NDMM)患者的临床特点、预后及 NLR、PLR、LMR、 $CD4^+/CD8^+$ 对于 NDMM 患者预后的影响。

1 资料与方法

1.1 一般资料

收集 2013 年 1 月—2023 年 12 月就诊并收治于兰州大学第一医院的 141 例 NDMM 患者。所有患者的诊断及治疗均符合国际骨髓瘤工作组(IWMG)所制定的多发性骨髓瘤诊断标准^[5]。所有患者的诊治及疗效评估均参考《中国多发性骨髓瘤诊治指南(2022 年修订)》^[6]。本研究经兰州大学第一医院医学伦理委员会批准。

1.2 方法

收集所有患者的新诊断症状、疾病分期,免疫分型、血细胞分析、NLR、PLR、LMR、 $CD4^+/CD8^+$ 、血清钙(Ca^{2+})、乳酸脱氢酶(LDH)水平、骨髓细胞学、骨髓活检、组织活检、FISH 及治疗方案、疗效预后(终期疗效、生存结局、总 OS)。终期疗效判定时机为诱导治疗结束进入定期随访前。分为严格意义的完全缓解(VGFR)、完全缓解(CR)、部分缓解(PR),上述指标为治疗有效。针对 NLR、PLR、LMR 及 $CD4^+/CD8^+$,通过利用受试者工作特征(ROC)曲线,来分别确定 NLR、LMR、PLR 以及 $CD4^+/CD8^+$ 这些指标的最佳截断值,按照其截断值将其分为高 NLR 组、高 PLR 组、高 LMR 组、高 $CD4^+/CD8^+$ 组及低 NLR 组、低 PLR 组、低

LMR 组、低 $CD4^+/CD8^+$ 组。

1.3 治疗方案

根据是否使用蛋白酶体抑制剂(Pis)与免疫调节药物(IMiDs),将患者分为 4 组:仅使用 Pis 方案组(23.7%),仅使用 IMiDs 方案组(22.6%),使用 Pis+IMiDs 联合方案组(47.0%),未使用 Pis/IMiDs 方案组(6.7%),12.8%的患者接受自体造血干细胞移植(autologous stem cell transplantation, auto-HSCT)。

1.4 随访

通过兰州大学第一医院病案系统及电话随访搜集患者预后相关资料,确诊时间为随访起始点,将死亡视为随访的结束,截至 2024 年 1 月 31 日,OS 被界定为从确诊之日开始计算,直至患者去世,或者到达随访的最终时间点。无进展生存期(PFS)被定义为患者从开始接受治疗起,直到病情出现进展或者因各种原因导致死亡的时间。

1.5 统计学处理

应用 SPSS 22.0 统计学软件分析。通过 ROC 曲线得到 NLR、LMR、PLR 及 $CD4^+/CD8^+$ 的最佳截断值。组间比较用单因素方差分析;计数资料以例(%)表示,采用 Kaplan-Meier 法绘制生存曲线。通过 logrank 法行组间比较;后进行单因素预后分析。并将其中 $P < 0.05$ 因素纳入 Cox 回归模型进行多因素预后分析。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 临床特征

141 例患者中,每个人都至少存在 1 种或者多种 CRAB(C:高钙血症、R:肾功能不全、A:贫血、B:骨痛)症状,其中最常见的新诊断症状为骨痛(59.0%),通过炎症指标计算得到 NLR、PLR、LMR,中位数分别为 2.07(0.31~6.86)、83.5(2.75~724.24)、3.10(0.08~7.59)。临床资料见表 1。

2.2 不同 NLR、PLR、LMR、 $CD4^+/CD8^+$ 水平与临床资料及疗效之间的关系

采用 SPSS 软件绘制 ROC 曲线(图 1),根据 ROC 曲线获得 NLR 最佳截断值为 2.143,灵敏度为 0.818,特异度为 0.756,曲线下面积为 0.816;PLR 最佳截断值为 85.236,灵敏度为 0.727,特异度为 0.445,曲线下面积为 0.579;LMR 最佳截断值为 2.584,灵敏度为 0.636,特异度为 0.891,曲线下面积为 0.721、 $CD4^+/CD8^+$ 最佳截断值为 0.780,灵敏度为 0.882,特异度为 0.500,曲线下面积为 0.785。PLR($P=0.070$),NLR($P=0.001$)、

LMR($P=0.006$)、CD4⁺/CD8⁺ ($P=0.005$) 对于 NDMM 均有一定的预测价值。根据最佳截断值,分为高 NLR、高 PLR、高 LMR、高 CD4⁺/CD8⁺ 组,低 NLR、低 PLR、低 LMR、低 CD4⁺/CD8⁺ 组。

表 1 NDMM 患者临床资料

临床资料	例数(%)	临床资料	例数(%)
年龄		M 蛋白类型	
<65 岁	77(54.6)	IgG 型	76(53.9)
≥65 岁	64(45.4)	IgA 型	36(25.5)
性别		轻链型	21(14.9)
男	77(54.6)	IgD 型	6(4.3)
女	64(45.4)	不分泌型	1(0.7)
Hb<100 g/L	95(67.4)	IgM 型	1(0.7)
PLT<100×10 ⁹ /L	45(31.9)	ISS 分期	
Cr≥177 μmol/L	26(18.4)	I 期	18(12.8)
Ca ²⁺ ≥2.75 mmol/L	21(14.9)	II 期	48(34.0)
β2-MG≥5.5 mg/L	70(49.6)	III 期	75(53.2)
UA≥420 μmol/L	58(41.1)	BMPC	
LDH≥250 U/L	27(19.1)	<30%	42(29.8)
髓外病变	10(7.1)	≥30%	99(70.2)

注: Hb: 血红蛋白; UA: 尿酸; PLT: 血小板计数; Cr: 肌酐。

针对不同 NLR 组之间,不同年龄、性别、ISS 分期、Hb、PLT、Cr、UA、β2-MG 以及 FISH 是否异常对于 NLR 无明显影响($P>0.05$)。与低 NLR 组比较,高 NLR 组显示出显著升高的 Ca²⁺ 及 LDH 水平,差异有统计学意义($P<0.05$);针对不同 PLR 组之间,不同年龄、性别、Hb、Cr、UA、Ca²⁺、LDH 水平、FISH 是否异常之间差异均无统计学意义($P>0.05$)。在高 PLR 组中,观察到显

著升高的 PLT 及 β2-MG 水平,这一差异有统计学意义($P<0.05$);针对不同 LMR 分组,性别、ISS 分期、Hb、Cr、UA 差异均无统计学意义($P>0.05$),与低 LMR 组相比较,高 LMR 组的年龄、PLT、Ca²⁺、LDH 水平、β2-MG、FISH 检测异常率明显升高($P<0.05$);针对不同 CD4⁺/CD8⁺ 分组,年龄、性别、ISS 分期、Hb、UA、LDH 水平、β2-MG 之间差异均无统计学意义($P>0.05$),而 PLT、Cr、Ca²⁺、FISH 结果差异有统计学意义($P<0.05$),见表 2。针对患者疗效的评估,低 NLR 组的治疗有效率明显高于高 NLR 组($P<0.05$);不同的 PLR、LMR、CD4⁺/CD8⁺ 分组患者之间的治疗效果并无统计学意义($P>0.05$),见表 3。

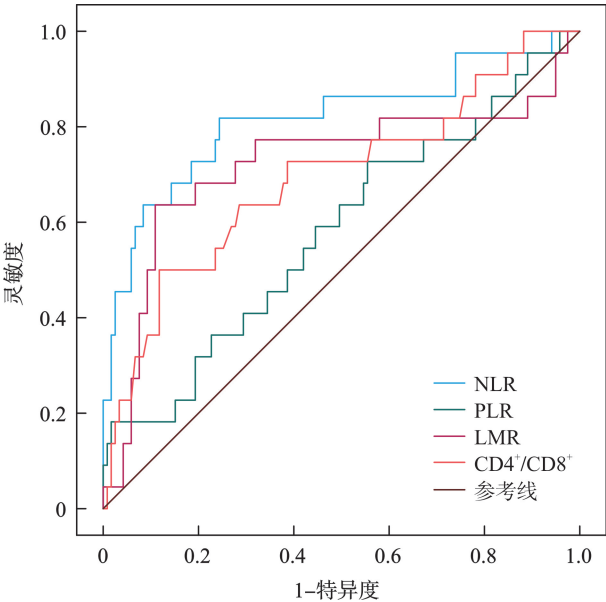


图 1 NDMM 患者 NLR、PLR、LMR、CD4⁺/CD8⁺ 的 ROC 曲线

表 2 NLR、PLR、LMR、CD4⁺/CD8⁺ 水平与临床资料之间的关系

临床资料	NLR		P	PLR		P	LMR		P	CD4 ⁺ /CD8 ⁺		P
	<2.143	≥2.143		<85.236	≥85.236		<2.584	≥2.584		<0.780	≥0.780	
年龄/岁			0.108			0.340			0.007			0.773
<65	56	21		25	42		21	56		13	64	
≥65	38	26		24	40		6	58		12	52	
性别			0.120			0.940			0.453			0.298
男	47	30		32	45		13	64		16	61	
女	47	17		27	37		14	50		9	55	
ISS 分期			0.152			0.090			0.258			0.566
I / II 期	48	18		20	46		10	56		13	53	
III 期	46	29		39	36		17	58		12	63	
Hb/(g/L)			0.899			0.122			0.200			0.311
<100	63	32		44	51		21	74		19	76	
≥100	31	15		15	31		6	40		6	40	

续表2

临床资料	NLR			PLR			LMR			CD4 ⁺ /CD8 ⁺		
	<2.143	≥2.143	P	<85.236	≥85.236	P	<2.584	≥2.584	P	<0.780	≥0.780	P
PLT(×10 ⁹ /L)			0.125			<0.001			0.003			0.004
<100	26	19		30	15		15	30		14	31	
≥100	68	28		29	67		12	84		11	85	
Cr/(μmol/L)			0.125			0.351			0.095			0.049
<177	80	35		46	69		19	95		17	98	
≥177	14	12		13	13		8	18		8	18	
UA/(μmol/L)			0.090			0.101			0.090			0.224
<420	60	23		30	53		12	71		12	71	
≥420	34	24		29	29		15	43		13	45	
Ca ²⁺ /(mmol/L)			0.045			0.561			0.017			0.001
<2.75	84	33		48	71		19	101		15	105	
≥2.75	10	14		10	11		8	13		10	11	
LDH/(U/L)			0.023			0.761			0.002			0.215
<250	81	33		47	67		16	98		18	96	
≥250	13	14		12	15		11	16		7	20	
β2-MG/(mg/L)			0.190			0.008			0.017			0.795
<5.5	51	20		22	49		8	63		12	59	
≥5.5	43	27		37	33		19	51		13	57	
FISH			0.404			0.099			0.039			0.021
正常	52	23		36	39		9	66		8	66	
异常	42	24		23	43		17	49		17	50	

表 3 不同 NLR、PLR、LMR、CD4 ⁺ /CD8 ⁺ 水平与临床疗效之间的关系				
分组	有效	无效	χ ²	P
低 NLR 组	73	21	15.335	<0.001
高 NLR 组	21	26		
低 PLR 组	44	15	2.856	0.091
高 PLR 组	50	32		
低 LMR 组	23	15	3.298	0.069
高 LMR 组	71	32		
低 CD4 ⁺ /CD8 ⁺ 组	13	12	2.942	0.086
高 CD4 ⁺ /CD8 ⁺ 组	81	35		

2.3 不同 NLR、PLR、LMR、CD4⁺/CD8⁺ 水平生存分析

截至随访终止日期 2024 年 1 月 31 日,随访患者 141 例,中位随访时间为 21(0~131)个月,其中 119 例存活、22 例死亡。3 年 OS 率 47.2%,5 年 OS 率 15.9%,中位 PFS 为 21(0~131)个月。对于 141 例可以进行随访并且获得了最终生存结果的患者,采用 Kaplan-Meier 法绘制生存曲线。见图 2~5。

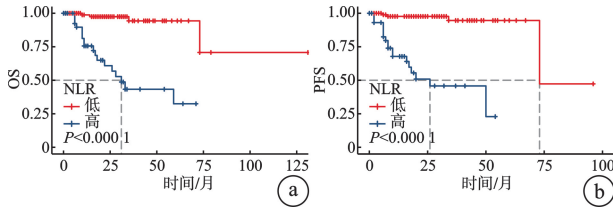


图 2 NLR 与 OS 及 PFS 生存曲线

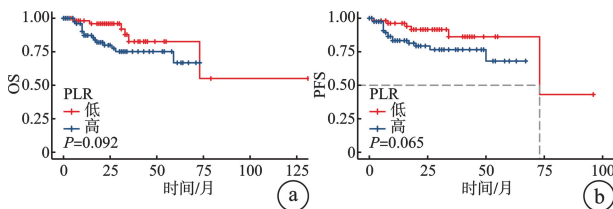


图 3 PLR 与 OS 及 PFS 生存曲线

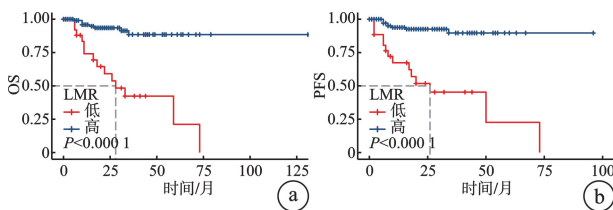


图 4 LMR 与 OS 及 PFS 生存曲线

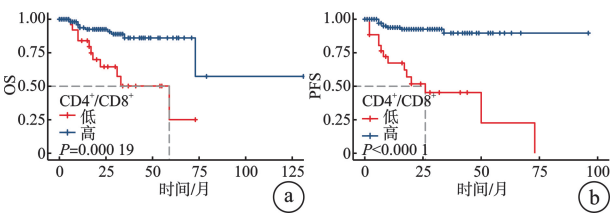


图 5 CD4⁺/CD8⁺ 与 OS 及 PFS 生存曲线

2.4 预后危险因素的分析

对 141 例可随访到生存结局的 NDMM 患者进行多项因素的单因素分析,包括性别、年龄、ISS 分期、NLR、LMR、CD4⁺/CD8⁺、FISH 检测基因、

Hb、PLT、UA、Ca²⁺、β2-MG、Cr 等。结果表明性别、年龄、ISS 分期、NLR、LMR、CD4⁺/CD8⁺、FISH、Hb、PLT、UA、Ca²⁺、β2-MG、Cr 等为影响 NDMM 患者 OS 预后不良的危险因素($P<0.05$)。而年龄、ISS 分期、NLR、LMR、CD4⁺/CD8⁺、FISH、Hb、PLT、UA、Ca²⁺、β2-MG、Cr 等为影响 NDMM 患者 PFS 预后不良的危险因素($P<0.05$)。将单因素分析中 $P<0.05$ 的因素纳入 Cox 回归模型进行多因素分析。研究结果表明,在 NDMM 患者中,高龄以及高 NLR 是影响 OS 和 PFS 的独立危险因素($P<0.05$),见表 4~5。

表 4 影响 OS、PFS 危险因素的单因素分析

影响因素	OS		PFS	
	95%CI	P	95%CI	P
性别	0.142~0.993	0.028	0.154~1.032	0.058
年龄	1.594~10.547	0.002	1.716~12.903	0.003
ISS 分期	1.268~8.411	0.014	1.369~10.269	0.010
Hb	1.286~8.411	0.011	0.044~0.807	0.025
PLT	0.034~0.298	<0.001	0.035~0.308	<0.001
NLR	5.273~61.278	<0.001	5.992~70.649	<0.001
PLR	0.856~5.740	0.093	0.909~6.793	0.066
LMR	0.050~0.284	<0.001	0.049~0.282	<0.001
Cr	1.265~7.575	0.009	1.202~7.012	0.018
UA	1.263~7.673	0.009	1.269~7.798	0.013
Ca ²⁺	2.643~14.237	<0.001	3.232~18.870	<0.001
LDH	1.890~10.505	0.001	1.800~9.995	0.001
β2-MG	1.339~9.848	0.011	1.304~9.597	0.013
CD4 ⁺ /CD8 ⁺	0.101~0.539	0.001	0.087~0.486	<0.001
FISH	1.758~20.380	0.004	2.103~24.310	0.002

表 5 影响 OS、PFS 危险因素的多因素分析

影响因素	OS		PFS	
	95%CI	P	95%CI	P
性别	0.276~4.909	0.835		
年龄	1.772~40.003	0.007	1.708~40.232	0.009
ISS 分期	0.151~3.474	0.687	0.549~11.831	0.223
Hb	0.053~6.157	0.646	0.061~3.228	0.422
PLT	0.020~0.506	0.005	0.025~0.668	0.012
NLR	2.098~74.782	0.006	1.571~41.298	0.012
LMR	0.134~1.813	0.287	0.099~1.303	0.360
Cr	0.793~8.353	0.115	0.804~6.903	0.118
UA	0.138~2.400	0.449	0.216~2.8968	0.724
Ca ²⁺	0.483~3.868	0.556	0.356~3.980	0.777
LDH	0.299~3.225	0.977	0.299~3.061	0.942
β2-MG	0.166~6.383	0.976	0.066~2.298	0.298
CD4 ⁺ /CD8 ⁺	0.108~1.557	0.190	0.101~1.438	0.155
FISH	0.440~16.482	0.284	0.622~10.781	0.191

3 讨论

MM 作为一种浆细胞恶性肿瘤,本质是与机体免疫系统之间相互作用的一个过程,极其依赖骨髓微环境,充满了不确定性^[7-8]。骨髓微环境在很大程度上涉及炎性细胞[包括巨噬细胞、树突状细胞、肥大细胞和髓源性抑制细胞(MDSC)]之间的协调^[9]。作为炎性细胞的前身,MDSC 是一种具有异质性的、尚未完全成熟的髓系细胞群,并具有抑制促进肿瘤生长的先天性和适应性免疫反应的能力^[10]。MDSC 在感染、炎症性疾病及实体瘤当中的角色已经得到了广泛的探究与评估,但其在 MM 中所起到的作用才开始被逐渐认识到。其在肿瘤进展中起着重要作用,促进免疫逃逸、血管生成、耐药性和转移。

在已知的抑制细胞中,MDSC 和 T 调节细胞(Tregs)在 MM 患者中显著升高^[11]。近年来多个研究中心的研究均证实了 NLR 作为一项能够反映体内炎症程度的指标,与免疫调节功能密切相关^[4],中性粒细胞作为外周血中最主要的白细胞,通过调控 T 细胞的增殖来调整适应性免疫应答的过程。淋巴细胞则在抗肿瘤中发挥重要的作用。血小板则可在肿瘤的进展中发挥重要的作用,在肿瘤细胞和骨髓微环境改变中起桥梁作用,通过释放多种生长因子调节肿瘤增殖和生长,促进癌症侵袭和转移,诱导脉管系统,以及介导肿瘤代谢和炎症发生^[12-14]。MM 患者的体内,单核细胞能够进一步分化为肿瘤相关巨噬细胞(TAMs),这些细胞通过多种机制促进肿瘤的发展和进展,包括促进免疫抑制作用,特别是抑制 CD8⁺ T 淋巴细胞和调节性 T 细胞的募集以及参与细胞外基质重塑、血管生成和促使肿瘤细胞侵入血管的过程^[15]。TAMs 作为常见的肿瘤基质细胞,脂质代谢重编程是癌症进展的新特征,TAMs 的脂代谢也被重新编程,并参与调节其自身的极化和相应的功能和表型^[16]。研究表明,在肿瘤微环境中肿瘤进展过程促使 TAMs 中的脂质积累,导致 TAMs 极化为 M2 表型。其 M2 亚型与肿瘤微环境的免疫抑制状态密切相关,并促进肿瘤的恶性进展^[17]。外周血中性粒细胞、淋巴细胞、血小板作为较易获得的指标,是最强大的促肿瘤因子^[18],已被证实可影响乳腺肿瘤、胃癌、肺癌等多种实体肿瘤的预后^[4,19]。MM 患者正处于免疫紊乱、感染状态中,T 细胞亚群可发挥机体对肿瘤细胞的免疫调控、防御和监视作用。T 细胞亚群的增多可能会损害机体的抗肿瘤免疫功能,导致肿瘤得以逃避免疫系统的攻击,并进一步促进肿瘤的发展和进展。有研究表明,在 MM 患者的病情发展过程中,肿瘤微环境中可出现 T 细胞比例的不正常升高,其增长的程度会根据不同的个体以及疾病的阶段而有所变化,并且 T 细胞与 MM 存在

着密切联系,后者会带来更高的疾病进展风险。在细胞免疫和体液免疫的过程中,CD4⁺ 细胞发挥着至关重要的作用。而 CD8⁺ 细胞主要涵盖细胞毒性 T 细胞和抑制性 T 细胞。在肿瘤微环境中,PD-1 与 PD-L1 结合后,促进效应 T 细胞的凋亡^[20],抑制这些细胞的增殖和细胞因子的分泌,维持免疫抑制的肿瘤微环境,促进癌细胞增殖。故 CD4⁺/CD8⁺ 可反映机体细胞免疫功能^[21]。

在本次研究中,通过比较各组临床指标与不同分组的 NLR、PLR、LMR、CD4⁺/CD8⁺,可看出 Ca²⁺ 水平及 LDH 水平可以影响 NLR 及 LMR 水平($P < 0.05$), β_2 -MG 可以影响 PLR、LMR 水平($P < 0.05$)。Ca²⁺ 及 FISH 检测异常可以影响 CD4⁺/CD8⁺ 水平($P < 0.05$)。NLR 的水平则能够对患者治疗的效果产生一定影响。在针对影响患者预后的危险因素进行的单因素分析过程中,年龄、ISS 分期、NLR、LMR、CD4⁺/CD8⁺、FISH、Hb、PLT、UA、Ca²⁺、 β_2 -MG、Cr 均为影响患者预后不良的危险因素,高 LMR 与低 CD4⁺/CD8⁺ 为 MM 预后不良的影响因素,但并非为独立危险因素,这与国外中心研究^[22]相符。本中心结果提示 FISH 可影响炎性指标,但并非影响 MM 患者预后的独立危险因素,这与既往相关研究并不相符^[23],大部分 MM 患者均存在遗传学异常问题,但由于本中心资料收集时间跨度较大,FISH 检测技术日渐更新,同时结合染色体核型分析,大大提高了染色体异常的检出率^[24-25]。本中心近 5 年就诊患者较多,逐渐规范诊疗流程,故分析结果与其他中心存在差异。在本中心中,NDMM 患者呈现出较为年轻的发病年龄特征;高龄及高 NLR 可能是 MM 患者预后不良的独立危险因素。本中心年龄 < 65 岁的患者占总人数 54.6%,与国内多个中心研究结果相近^[26]。高龄患者常常因为食物摄入不足,分解代谢紊乱等多种原因导致营养不良,可直接反应在营养风险指数(NRI)上。患者的年龄高低与 NRI 高低呈正相关^[27],这一研究同样证实了年龄较大是导致 MM 的患者预后较差的一个独立危险因素。而国内外多中心证明恶性肿瘤生长转移的过程均会伴随 NLR 的改变^[28],且相较于年龄,NLR 对于 MM 生存预后更具有预测价值。故今后临床中 NLR 可以作为预测 MM 发生发展及预后的预测指标。现已明确 PIs+IMiDs 治疗组的疗效较其他组明显提高^[29],本次研究中针对不同治疗方案组未进一步讨论不同治疗方案组中炎性指标的影响,还需进一步探究与考证。

综上所述,NLR、LMR 及 CD4⁺/CD8⁺ 均可以影响 NDMM 患者的预后,NLR 及年龄更是影响 NDMM 患者生存预后的独立危险因素。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Shieh AC, Faraji N, Smith D, et al. Utility and Clinical Implications of Appendicular Skeleton Magnetic Resonance Imaging in Multiple Myeloma: A Single-Institutional 15-Year Experience[J]. *J Comput Assist Tomogr*, 2021, 45(6):904-911.
- [2] Szlasa W, Dybko J. Current status of bispecific antibodies and CAR-T therapies in multiple myeloma[J]. *Int Immunopharmacol*, 2024, 134:112043.
- [3] Bergsagel PL. Where we were, where we are, where we are going: progress in multiple myeloma[J]. *Am Soc Clin Oncol Educ Book*, 2014, 34(1):199-203.
- [4] Zhang X, Duan J, Wen Z, et al. Are the Derived Indexes of Peripheral Whole Blood Cell Counts (NLR, PLR, LMR/MLR) Clinically Significant Prognostic Biomarkers in Multiple Myeloma? A Systematic Review And Meta-Analysis[J]. *Front Oncol*, 2021, 11:766672.
- [5] 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.
- [6] 杜鹃, 侯健.《中国多发性骨髓瘤诊治指南》2022年修订诊断部分解读[J]. *中华内科杂志*, 2022, 61(5):463-465.
- [7] Hu H, Cheng R, Wang Y, et al. Oncogenic KRAS signaling drives evasion of innate immune surveillance in lung adenocarcinoma by activating CD47[J]. *J Clin Invest*, 2023, 133(2):e153470.
- [8] Hájek R, Krejčí M, Pour L, et al. Multiple myeloma[J]. *Klin Onkol*, 2011, 24(Suppl):S10-S13.
- [9] Radhakrishnan V, Golla U, Kudva AK. Role of Immune Cells and Immunotherapy in Multiple Myeloma[J]. *Life(Basel)*, 2024, 14(4):461.
- [10] Moscovin M, Evans B, Bianchi G. Dissecting molecular mechanisms of immune microenvironment dysfunction in multiple myeloma and precursor conditions[J]. *J Cancer Metastasis Treat*, 2023, 9:17.
- [11] Malek E, de Lima M, Letterio JJ, et al. Myeloid-derived suppressor cells: The green light for myeloma immune escape[J]. *Blood Rev*, 2016, 30(5):341-348.
- [12] Li S, Lu Z, Wu S, et al. The dynamic role of platelets in cancer progression and their therapeutic implications[J]. *Nat Rev Cancer*, 2024, 24(1):72-87.
- [13] Chen L, Zhu C, Pan F, et al. Platelets in the tumor microenvironment and their biological effects on cancer hallmarks[J]. *Front Oncol*, 2023, 13:1121401.
- [14] Chen S, Zhou M, Yang J, et al. Significance of Common Blood Test Indexes in the Diagnosis and Prognosis of Multiple Myeloma[J]. *Clin Lab*, 2022, 68(4).
- [15] Raja MRK, Gupta G, Atkinson G, et al. Host-derived Interleukin 1 α induces an immunosuppressive tumor microenvironment via regulating monocyte-to-macrophage differentiation[J]. *bioRxiv*, 2024:2024. 05. 03. 592354.
- [16] Morè S, Corvatta L, Manieri MV, et al. Real-world assessment of treatment patterns and outcomes in patients with relapsed-refractory multiple myeloma in an Italian haematological tertiary care centre[J]. *Br J Haematol*, 2023, 201(3):432-442.
- [17] 杨植然, 刘文博, 刘庆伟, 等. 肿瘤相关巨噬细胞脂质代谢重编程与胃肠道肿瘤靶向治疗策略研究进展[J]. *肿瘤学杂志*, 2024, 30(8):630-636.
- [18] Huang H, Li L, Luo W, et al. Lymphocyte percentage as a valuable predictor of prognosis in lung cancer[J]. *J Cell Mol Med*, 2022, 26(7):1918-1931.
- [19] 陈娟, 石志, 姜慧娟, 等. 系统免疫-炎症指数对初诊多发性骨髓瘤患者预后的评估价值[J]. *临床血液学杂志*, 2022, 35(3):180-186.
- [20] 王飞跃, 陈葆国, 郑瑞, 等. PD-1/PD-L1 在 MDS 原始细胞、T 细胞亚群和 Treg 细胞中的表达及意义[J]. *中国实验血液学杂志*, 2024, 32(4):1152-1159.
- [21] 侯健, 王君颖. 多发性骨髓瘤免疫微环境的研究进展[J]. *肿瘤防治研究*, 2022, 49(5):375-378.
- [22] 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.
- [23] 龚盈盈, 闫晓爽, 王叶敏, 等. 多发性骨髓瘤患者的临床特征及预后因素分析[J]. *中国实验血液学杂志*, 2021, 29(3):772-780.
- [24] 罗清文, 陈万紫. 274 例多发性骨髓瘤间期荧光原位杂交技术检测结果分析[J]. *检验医学与临床*, 2019, 16(7):947-949.
- [25] 胡斌, 刘林湘, 陈丹丹. 100 例多发性骨髓瘤患者荧光原位杂交结果汇总分析[J]. *河南医学研究*, 2017, 26(17):3075-3077.
- [26] 刘非阳, 成倩, 宋奎, 等. 湖南省多发性骨髓瘤诊治现状[J]. *中南大学学报(医学版)*, 2022, 47(4):497-504.
- [27] Tyczyńska A, Zaucha J. At what point are we on the way to optimally treat multiple myeloma patients over 75 years of age in 2023? [J]. *Adv Clin Exp Med*, 2024, 33(4):409-418.
- [28] Han F, Sheng N, Sheng C, et al. The diagnostic and prognostic value of haematologic parameters in multiple myeloma patients[J]. *Hematology*, 2023, 28(1):2240145.
- [29] 徐一方, 韩海心, 杨讯. 不同化疗方案治疗多发性骨髓瘤的疗效及并发感染的对比研究[J]. *实用癌症杂志*, 2023, 38(10):1658-1660, 1676.

(收稿日期:2024-08-05;修回日期:2024-11-25)