

• 论 著 •

中性粒细胞/淋巴细胞比值对多发性骨髓瘤患者的预后评估价值*

刘红春, 黄国虹, 崔彦杰, 贾海英, 王昌敏[△]

(新疆维吾尔自治区人民医院临床检验中心, 新疆乌鲁木齐 830001)

摘 要:目的 探讨外周血中性粒细胞/淋巴细胞比值(NLR)在多发性骨髓瘤(MM)患者预后中的价值。方法 回顾性分析 87 例初诊 MM 患者和 100 例体检健康者临床资料, 将 MM 患者以 NLR 平均值为临界值分为低 NLR 组($NLR < 2.68$)和高 NLR 组($NLR \geq 2.68$), 分析 2 组性别、年龄、国际分期体系(ISS)、总体生存期、实验室检查结果等资料的差异, 通过 Kaplan-Meier 法和 Cox 比例风险回归模型做单因素和多因素分析, 确定影响 MM 患者的预后因素。结果 MM 组的 NLR 值明显高于健康对照组($t = 2.21, P < 0.05$)。与低 NLR 组比较, 高 NLR 组血清 β_2 -微球蛋白(β_2 -MG)、钙、肌酐水平偏高, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。高 NLR 组较低 NLR 组总体生存期短、5 年生存率低。单因素分析和多因素分析结果显示, $NLR \geq 2.68, \beta_2$ -MG 升高是 MM 预后不良的危险因素及独立危险因素($P < 0.05$)。结论 NLR 是 MM 患者预后判断的 1 个独立危险因素, 高水平 NLR 患者的总体生存期短, 但需大样本资料证实。

关键词: 多发性骨髓瘤; 中性粒细胞/淋巴细胞比值; 预后

DOI: 10.3969/j.issn.1673-4130.2020.10.013

中图法分类号: R733.3

文章编号: 1673-4130(2020)10-1203-04

文献标识码: A

The prognostic value of neutrophil/lymphocyte ratio in patients with multiple myeloma*

LIU Hongchun, HUANG Guohong, CUI Yanjie, JIA Haiying, WANG Changmin[△]

(Center of Clinical Laboratory, People's Hospital of Xinjiang Uygur Autonomous Region, Urumqi, Xinjiang 830001, China)

Abstract: Objective To investigate the prognostic value of peripheral blood neutrophil/lymphocyte ratio (NLR) in patients with multiple myeloma (MM). **Methods** The clinical data of 87 newly diagnosed MM patients and 100 healthy people were analyzed retrospectively. MM patients were divided into low NLR group ($NLR < 2.68$) and high NLR group ($NLR \geq 2.68$) with the mean value of NLR as the critical value. The differences of sex, age, international staging system (ISS), overall survival period and laboratory examination results between the two groups were analyzed, Kaplan-Meier method and Cox proportional risk regression model were used for single factor and multi factor analysis to determine the prognostic factors of MM patients. **Results** The NLR value of the MM group was significantly higher than that of the healthy control group ($t = 2.21, P < 0.05$). Compared with the low NLR group, the serum β_2 -microglobulin (β_2 -MG), calcium and creatinine levels of the high NLR group were significantly higher ($P < 0.05$). The high NLR group and the lower NLR group had a short overall survival and a low 5 year survival rate. Univariate analysis and multivariate analysis showed that $NLR \geq 2.68$, and elevated β_2 -MG were adverse risk factors and independent risk factors for MM prognosis ($P < 0.05$). **Conclusion** NLR is an independent risk factor for the prognosis of MM patients. The overall survival of patients with high-level NLR is short, but large sample data is needed to confirm it.

Key words: multiple myeloma; neutrophil/lymphocyte ratio; prognosis

多发性骨髓瘤(MM)也称为浆细胞骨髓瘤, 是一种常见的血液系统恶性肿瘤。由大量单克隆恶性浆细胞增殖导致, 主要并发症为贫血、骨痛、肾功能损伤、心力衰竭等, 以中老年人多发。MM 的自然病程

个体差异较大, 数月到二十几年不等, 对治疗的反应也不尽相同, 因此对患者进行准确的预后判断, 根据不同的预后分组采用不同的治疗方案, 实现个体化治疗成为 MM 治疗的关键。目前临床研究较多的 MM

* 基金项目: 新疆维吾尔自治区自然科学基金项目(2016D01C106)。

作者简介: 刘红春, 女, 主管技师, 主要从事临床检验相关研究。 [△] 通信作者, E-mail: wcm224@126.com。

本文引用格式: 刘红春, 黄国虹, 崔彦杰, 等. 中性粒细胞/淋巴细胞比值对多发性骨髓瘤患者的预后评估价值[J]. 国际检验医学杂志, 2020, 41(10): 1203-1205.

预后影响因素主要包括:年龄、体能状况等宿主因素;血红蛋白、钙、肌酐、清蛋白、 β_2 -微球蛋白(β_2 -MG)实验室检查及影像学改变等影响肿瘤负荷的因素;细胞遗传学、浆细胞指数等反映肿瘤生物学的因素^[1]。外周血中性粒细胞/淋巴细胞比值(NLR)作为常用的炎性生物标志物已被证实与弥漫大 B 细胞淋巴瘤、胃癌、唾液腺恶性肿瘤、肺癌、肝癌、乳腺癌、卵巢癌、前列腺癌、食管癌等肿瘤的预后有关^[2],但 NLR 与 MM 的关系报道较少见。因此,本文通过回顾性分析 87 例 MM 患者的资料,拟探讨 NLR 在 MM 患者预后判断中的价值,为 MM 患者预后判断提供客观依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 2007 年 1 月至 2018 年 12 月就诊于本院的 MM 患者 87 例纳入 MM 组。所有患者符合《中国多发性骨髓瘤诊治指南(2015 年修订版)》中的诊断标准。纳入标准:(1)骨髓单克隆浆细胞比例 $\geq 10\%$ 和(或)组织活检证实有浆细胞瘤;(2)血清和(或)尿出现单克隆 M 蛋白;(3)存在高钙血症、肾功能损害、贫血、溶骨性破坏等任何一项。排除标准:排除 MM 患者合并感染、肝肾疾病、自身免疫性疾病、其他部位恶性肿瘤和严重营养不良者。其中,男 48 例,女 39 例,年龄 35~85 岁。免疫分型:免疫球蛋白(Ig)G 型 60 例,IgA 型 23 例,未分泌型 4 例。国际分期体系(ISS)分期:I 期 14 例,II 期 27 例,III 期 46 例。另选取体检健康者 100 例作为健康对照组,其中男 54 例,女 46 例,年龄 31~81 岁。本研究经医院伦理委员会批准。

1.2 仪器与试剂 全自动血液分析仪及配套试剂购自日本希森美康公司,型号 XE5000;全自动生化分析仪购自美国贝克曼公司,型号 AU5800;全自动免疫化学发光仪购自日本东曹公司,型号 AIA2000ST;钙、清蛋白、肌酐、乳酸脱氢酶(LDH)试剂盒购自中国上海科华生物工程股份有限公司; β_2 -MG 试剂盒购自日本株式会社公司。

1.3 方法 收集患者的性别、年龄、ISS 分期、免疫分型、血红蛋白等相关指标,收集健康对照组的中性粒细胞绝对值、淋巴细胞绝对值及 MM 组配对的所有相关资料。MM 患者在确诊后、初次化疗前采集清晨空腹静脉血 3 mL 于乙二胺四乙酸二钾抗凝管和未加抗凝剂的生化管中,混匀待测。抗凝血样采用全自动血液分析仪(质控合格后)进行检测。计算 $NLR = \text{中性粒细胞计数} / \text{淋巴细胞计数}$ 。未抗凝血标本 3 000 r/min 离心 10 min,进行钙、清蛋白、肌酐、LDH、 β_2 -MG 水平检测。以 87 例 MM 患者化疗前 NLR 的平均值 2.68 为截点,将 MM 患者分为高 NLR 组($NLR \geq 2.68$)31 例和低 NLR 组($NLR < 2.68$)56 例。随访截止日期为 2018 年 12 月 31 日,总体生存期定义为从确诊至死亡或随访结束。随访时间:出院后第 1~3 年,每 3 个月随访 1 次。出院第 4~5 年内,每 6 个月

随访 1 次。出院第 5 年后,每 1 年随访 1 次。

1.4 统计学处理 所有数据均采用 SPSS19.0 统计学软件进行分析,组间比较采用 *t* 检验。计数资料的比较采用 χ^2 检验。生存分析用 Kaplan-Meier 法,Log-rank 法和 Cox 比例风险回归模型做单因素和多因素分析,确定影响 MM 患者的预后因素。 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 MM 组与健康对照组 NLR 的比较 87 例 MM 患者 NLR 为 2.68 ± 2.04 ,明显高于健康对照组的 1.95 ± 0.49 ,差异有统计学意义($t = 2.21, P < 0.05$)。

2.2 MM 患者 NLR 与相关临床指标的关系 与低 NLR 组比较,高 NLR 组患者的高 β_2 -MG(≥ 3.5 mg/L)、高钙(≥ 2.45 mmol/L)、高肌酐($\geq 84 \mu\text{mol/L}$)的例数明显增多,差异有统计学意义($P < 0.05$)。但性别、年龄(≥ 60 岁)、ISS 分期(I、II、III 分期)、免疫分型(IgG、IgA、不分泌)、血红蛋白(≥ 90 g/L)、清蛋白(≥ 40 g/L)、LDH(≥ 245 U/L)在高、低 NLR 2 组间差异无统计学意义(结果未列入表格)。见表 1。

表 1 2 组钙、肌酐、 β_2 -MG 阳性例数的比较(*n*)

分组	<i>n</i>	高钙	高 β_2 -MG	高肌酐
高 NLR 组	31	11	24	18
低 NLR 组	56	9	30	19
χ^2		4.250	4.820	4.755
<i>P</i>		0.039	0.028	0.029

2.3 高、低 NLR 组患者的生存时间比较 低 NLR 组和高 NLR 组的中位生存时间分别为(96.00 ± 7.09)月和(48.00 ± 9.51)月。2 组的生存曲线不同,差异有统计学意义($\chi^2 = 6.41, P = 0.011$),高 NLR 组较低 NLR 组总体生存期短,见图 1。

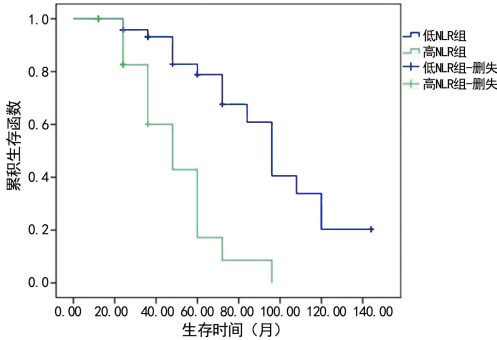


图 1 高、低 NLR 组患者生存曲线

2.4 影响 MM 患者的预后危险因素分析 高、低 NLR 2 组 5 年生存率分别为 42.9% 和 82.3%,单因素分析表明高 NLR($\geq 2.68, \chi^2 = 19.01, P = 0.000$)、高 β_2 -MG(≥ 3.50 mg/L, $\chi^2 = 10.87, P = 0.001$)是 MM 预后不良的危险因素,与性别、年龄(≥ 60 岁)、国际 ISS 分期(I、II、III 分期)、免疫分型(IgG、IgA、不分泌)、血红蛋白(≥ 90 g/L)、清蛋白(≥ 40 g/L)、

LDH(≥ 245 U/L)没有明显关联(结果未列入表格)。Cox 多因素分析发现高 NLR(≥ 2.68)、高 β_2 -MG(≥ 3.50 mg/L)是 MM 预后的独立危险因素, NLR、 β_2 -MG 水平与 MM 患者预后呈负相关,见表 2。

表 2 MM 患者预后 Cox 多因素分析

因素	β	SE	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95%置信区间
NLR	-1.554	0.569	7.448	1	0.006	0.211	0.069~0.645
β_2 -MG	-1.396	0.535	6.809	1	0.009	0.248	0.087~0.706

3 讨 论

MM 是一种发生于 B 淋巴细胞的浆细胞恶性肿瘤,该病的年发病率为 1/100 000~5/100 000^[3]。据美国癌症协会统计,MM 占有所有癌症的 1%,占血液系统恶性肿瘤的 10%^[4]。MM 好发于中老年人,个体异质性强,起病缓慢,生存期差异大^[5],目前随着新药的不断应用和检测手段的提高,MM 患者的生存时间明显延长,但仍无法治愈,因此评估 MM 的预后因素在其治疗过程中具有重要的作用。

影响 MM 预后的因素复杂,主要包括年龄、体能状况、血红蛋白、血清 β_2 -MG、钙、肌酐、清蛋白、浆细胞指数、浆细胞形态和增殖情况、LDH、C-反应蛋白等^[1]。根据这些因素建立的 DS 分期和 ISS 分期在临床上应用最为广泛,DS 分期反映了疾病的临床进程和肿瘤负荷,但受影像学结果的主观影响大;ISS 分期则是利用清蛋白、血清 β_2 -MG 这 2 个临床常用指标进行分期,但Ⅱ期、Ⅲ期分层不明显,因此寻找更简便、经济的预后指标对了解 MM 疾病发展及个体化治疗十分重要^[6]。

骨髓微环境已被证实是支持 MM 细胞生长和存活的重要条件,慢性炎症和免疫功能对肿瘤的发展也有重要作用。系统炎症反应通过上调细胞因子促进血管增殖、DNA 损伤和肿瘤侵犯,同时导致机体的免疫监视及抗肿瘤能力降低^[7]。NLR 能够反映机体炎症与机体抗肿瘤免疫状态之间的平衡,对肿瘤患者疾病进展和预后判断具有一定指示作用。

PORRATA 等^[8]研究表明 NLR ≥ 3.5 的弥漫大 B 细胞淋巴瘤患者的总体生存时间较 NLR < 3.5 患者明显缩短。在恶性肿瘤骨转移患者中, NLR > 3 是其独立危险因素,且与不良预后、总体生存期的缩短显著相关^[9-10]。本研究结果显示 MM 患者的 NLR 相对于健康对照组明显升高。高 NLR 组和低 NLR 组的 Kaplan-Meier 生存分析结果表明 2 组的生存曲线不同,差异有统计学意义($P<0.05$),高 NLR 组和低 NLR 组的中位生存时间分别为 48 个月和 96 个月,5 年生存分别为 42.9%和 82.3%,高 NLR 组较低 NLR 组生存期短。单因素分析和多因素分析显示 NLR ≥ 2.68 、 β_2 -MG 升高是 MM 预后的不良危险因

素及独立危险因素($P<0.05$), NLR、 β_2 -MG 水平与 MM 患者预后呈负相关,高 NLR 组 MM 患者的死亡风险高于低 NLR 组,这与孙磊等^[6]研究一致。中性粒细胞绝对值反映了肿瘤导致的机体炎性反应,淋巴细胞绝对值体现了机体的抗肿瘤免疫抑制水平,故 NLR 的升高提示 MM 患者炎性反应的增强和抗肿瘤免疫功能的减弱,炎性反应上调细胞因子促进血管增殖、DNA 损伤和肿瘤侵犯致使癌细胞的增殖和转移^[11]。

NLR 可从血常规检查结果中获得,是一种相对简单、快捷、经济的实验室检查指标,但 MM 有复杂的调控机制, NLR 这一项单一指标及小样本量的研究尚不能充分证实 NLR 的预后机制。NLR 可与病理学、影像学、血清学指标等检查相结合,对 MM 患者的个体化治疗及预后提供依据。同时,观察 NLR 的动态变化,可对 MM 患者的炎症状态及免疫功能及时了解。但 NLR 在肿瘤进程中的确切生物学机制尚未完全阐明,还需要进一步的研究。对于 NLR 临界值的选取,国内外学者尚未达成一致意见,有学者使用中位数,也有学者使用受试者工作特征曲线根据约登指数确定临界值,而本研究采用均值作为临界值,无论何种方式,均可以得到 NLR 升高是 MM 等恶性肿瘤预后不良的因素。

本研究中高 NLR 组患者高 β_2 -MG、高肌酐的例数明显升高,与低 NLR 组比较,差异有统计学意义($P<0.05$),提示异常升高的 NLR、 β_2 -MG、肌酐是 MM 患者预后不良的重要因素。研究显示,有 20%~75%的 MM 患者同时伴有肾功能异常^[12],且肾功能异常与血清 β_2 -MG 水平升高同时存在。研究表明, β_2 -MG 水平与 MM 预后相关。多因素分析结果显示, β_2 -MG 是 MM 预后的独立危险因素,提示 β_2 -MG 是 MM 患者重要的预后指标,它不仅反映肿瘤负荷,也反映肾功能状态及其他一些 MM 细胞的生物学相关特征,如免疫功能、细胞增殖效率等^[13]。骨髓瘤细胞的浸润破坏导致血钙升高,这也是本研究中高 NLR 组高钙例数明显增多的原因。但由于样本量少的原因,年龄、性别、分期、免疫分型及其他实验室结果方面没有显示出对 MM 患者预后评估的价值,后期还需加大样本量继续研究。

4 结 论

NLR 可作为 MM 患者预后的 1 个独立危险因素,高 NLR 的 MM 患者总体生存期更短。提示临床 NLR 升高时,可以为患者做进一步相关检查,避免漏诊,对 MM 早发现、早治疗有很大帮助。NLR 检测具有简单、快捷、经济、结果容易获取等特点,但特异性不强,如何应用 NLR 并联合影像学、血清学指标使 MM 的预后分层更加精准,使 NLR(下转第 1209 页)

- EXCEL trial[J]. Eur J Cardiothorac Surg, 2019, 55(6): 1144-1151.
- [3] HOLDEN R M, HÉTU M F, LI T Y, et al. The heart and kidney: abnormal phosphate homeostasis is associated with atherosclerosis[J]. J Endocr Soc, 2018, 3(1): 159-170.
- [4] 陈彬, 马智会, 张永军, 等. 急性冠脉综合征病人血清胱抑素 C、Hcy 水平与冠状动脉病变程度的相关性分析[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2018, 16(14): 106-108.
- [5] 杜玥, 雷红. γ 谷氨酰转肽酶对冠状动脉狭窄程度的预测作用[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2015, 13(13): 1479-1482.
- [6] 颜红兵, 张生, 霍勇. 临床冠心病诊断与治疗指南[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2010: 1204-1216.
- [7] KASHANI H, ZERAATI H, MOHAMMAD K, et al. Analyzing gensini score as a semi-continuous outcome[J]. J Tehran Heart Cent, 2016, 11(2): 55-61.
- [8] 胡玲爱, 张洪生, 尉希清, 等. 老年冠心病患者危险因素及预后危险因素分析[J]. 心血管康复医学杂志, 2017, 26(5): 467-470.
- [9] KHAMIS R Y, AMMARI T, MIKHAIL G W. Gender differences in coronary heart disease[J]. Heart, 2016, 102(14): 1142-1149.
- [10] 杨波, 高玉梅, 商鲁翔, 等. 老年冠心病患者血清尿酸与冠状动脉狭窄程度的相关性[J]. 中华老年心脑血管病杂志, 2016, 18(8): 812-814.
- [11] 袁宁, 刘雅, 彭春梅, 等. 冠心病患者血清尿酸水平与冠状动脉病变程度的相关性研究[J]. 四川医学, 2017, 38(12): 1392-1396.
- [12] 张燕妮. 老年冠心病患者冠脉病变严重程度与血清 UA 及 Hcy 水平的相关性[J]. 心血管康复医学杂志, 2017, 26(4): 391-394.
- [13] 汪蕾, 蔡濛, 张萍. 老年患者冠心病危险程度与血浆同型半胱氨酸及尿酸水平的相关研究[J]. 心肺血管病杂志, 2017, 36(8): 629-632.
- [14] 张培培, 孙魁, 刘爱萍, 等. 老年冠心病患者同型半胱氨酸、尿酸与冠状动脉狭窄及左心功能的相关性探讨[J]. 临床和实验医学杂志, 2017, 16(3): 221-225.
- [15] 宋家卫, 李华, 陆洪涛. 脂蛋白 a、胱抑素 C 与冠状动脉病变严重程度的相关性[J]. 蚌埠医学院学报, 2017, 42(8): 1042-1044.
- [16] 陈广胜, 韦伟, 徐崇利. 血清胱抑素 C 对老年人冠心病的预测价值[J]. 现代医学, 2016, 44(11): 1583-1586.
- [17] 李霞, 程曼丽, 纪玉强, 等. 胱抑素 C 水平与冠心病患者冠状动脉病变程度的关系[J]. 岭南心血管病杂志, 2017, 23(6): 681-684.
- [18] ARASTEH S, MOOHEBATI M, AVAN A, et al. Serum level of gamma-glutamyl transferase as a biomarker for predicting stenosis severity in patients with coronary artery disease[J]. Indian Heart J, 2018, 70(6): 788-792.
- [19] 张文斌, 唐其柱, 马振国, 等. 血清 γ -谷氨酰转肽酶与冠状动脉病变关系的研究[J]. 中国心血管病研究, 2015, 13(12): 1078-1080.

(收稿日期: 2019-11-07 修回日期: 2020-01-10)

(上接第 1205 页)

更好地应用于 MM 预后判断仍需继续研究。

参考文献

- [1] 蔡真. 多发性骨髓瘤预后分层研究进展[J]. 中国实用内科杂志, 2016, 36(2): 112-115.
- [2] 李保林. 中性粒细胞与淋巴细胞比值对肿瘤预后评估的研究进展[J]. 检验医学与临床, 2019, 16(1): 125-128.
- [3] 沈君, 王椿, 魏道林. 靶向治疗对多发性骨髓瘤患者疗效及生存的影响[J]. 白血病·淋巴瘤, 2014, 23(2): 100-106.
- [4] SIEGEL R, NAISHADHAM D, JEMAL A. Cancer statistics[J]. CA Cancer J Clin, 2012, 62(1): 10-29.
- [5] KUMAR S K, RAJKUMAR V, KYLE R A, et al. Multiple myeloma[J]. Nature, 2017, 95(6): 17046.
- [6] 孙磊, 王会平, 熊术道. 多发性骨髓瘤患者中性粒细胞与淋巴细胞比值与预后的关系[J]. 安徽医科大学学报, 2016, 51(5): 721-723.
- [7] FERRUCCI P F, GUNDINI S, BATTAGLIA A, et al. Baseline neutrophil-to-lymphocyte ratio is associated with outcome of ipilimumab-treated metastatic melanoma patients[J]. Br J Cancer, 2015, 112(12): 1904-1910.
- [8] PORRATA L F, RISTOW K, HABERMANN T, et al. Predicting survival for diffuse large B-cell lymphoma patients using baseline neutrophil/lymphocyte ratio[J]. Am J Hematol, 2010, 85(11): 896-899.
- [9] WANG S Y, ZHANG Z, FANG F Q, et al. The neutrophil/lymphocyte ratio is an independent prognostic indicator in patients with bone metastasis[J]. Oncol Lett, 2011, 2(3): 735-740.
- [10] SHINYA M, KIICHI S, KUMPEI H, et al. Neutrophil-lymphocyte ratio as a prognostic factor in incurable stage IV colorectal cancer[J]. J Gastroenterol, 2018, 8(2): 45-47.
- [11] 周欣欣, 郝吉庆. 外周血中性粒细胞与淋巴细胞比值评估小细胞肺癌患者预后的价值[J]. 中华疾病控制杂志, 2017, 21(8): 827-829.
- [12] ANDREW D, GIAMPAOLO M. Myeloma kidney: advances in molecular mechanisms of acute kidney injury open novel therapeutic opportunities[J]. Nephrol Dial Transplant, 2012, 27(10): 3713-3718.
- [13] 秦小琪, 徐燕, 安刚, 等. 肾功能对 β_2 -微球蛋白水平作为多发性骨髓瘤国际分期系统预后因素的影响-单中心 666 例临床分析[J]. 中华血液学杂志, 2015, 36(5): 393-397.

(收稿日期: 2019-11-11 修回日期: 2020-02-25)