

· 论 著 ·

复发多发性骨髓瘤患者预后因素分析

屈 敏

[摘要] **目的** 探讨复发多发性骨髓瘤患者预后的影响因素。**方法** 选取 48 例复发多发性骨髓瘤患者,在患者入院时收集患者的性别、年龄等临床资料,并在患者治疗后收集患者的实验室、影像学检查结果,计算出患者的生存期。**结果** 血红蛋白、血清白蛋白、骨髓浆细胞、血肌酐、血沉和骨病分级与复发多发性骨髓瘤患者的预后密切相关,差异具有统计学意义($P<0.05$)。复发多发性骨髓瘤患者预后的 logistic 多因素回归分析中,骨髓浆细胞、骨病分级是复发骨髓瘤患者预后的独立因素。**结论** 骨髓浆细胞和骨病分级是影响复发多发性骨髓瘤患者预后的独立因素。

[关键词] 多发性骨髓瘤;复发;骨髓浆细胞;骨病分级;预后

[中图分类号] R733.3 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1672-271X(2017)04-0376-04

[DOI] 10.3969/j.issn.1672-271X.2017.04.011

Analysis of prognostic factors of patients with multiple myeloma recrudescence

QU Min

(Department of Hematological-oncology, General Hospital of Panzhihua Iron and Steel Group, Panzhihua 617023, Sichuan, China)

[Abstract] **Objective** To investigate the prognostic factors of patients with multiple myeloma recrudescence. **Methods** 48 patients with recurrent multiple myeloma were selected in the hospital, and the clinical data of patients were collected after patients were admitted, such as gender, age, *et al.* After the different treatment, laboratory and imaging examination results were also collected, and the overall survival of patients were calculated. **Results** Hemoglobin, serum albumin, bone marrow plasma cells, serum creatinine, ESR and bone disease classification were closely related with the prognosis of patients with recurrence multiple myeloma, and the difference was statistically significant ($P<0.05$). In the logistic multivariate regression analysis of prognostic factors in patients with recurrence multiple myeloma, bone marrow plasma cells and bone disease classification were the independent prognostic factors of patients with recurrence multiple myeloma. **Conclusion** Bone marrow plasma cells and bone disease classification are the independent prognostic factors of patients with recurrence multiple myeloma.

[Key words] Multiple myeloma; Recurrence; Bone marrow plasma cells; Bone disease classification; Prognosis

多发性骨髓瘤(multiple myeloma, MM)是属于 B 细胞系浆细胞恶性增殖性肿瘤,由于骨髓中的浆细胞克隆性增殖并积聚,分泌单克隆免疫球蛋白或其片段,导致患者普遍出现溶骨、骨质疏松、贫血、反复感染、肾功能受损等典型的临床表现。据不完全统计,目前 MM 在我国的发病率虽低于西方发达国家,但是却呈逐年上升的趋势,且多见于中老年患者^[1]。国内外学者开展多年的流行病学调查发现,MM 发病和其他肿瘤性疾病类似,也与众多危险因素相关,如遗传家族史、病毒感染、吸烟、饮食习惯等等^[2-3]。由于 MM 的复发率高,传统的治疗方案已不能治愈,且大多数患者经过多个联合治疗方

案后都会进入难治或复发阶段^[4]。对此,本研究回顾性分析了 2013 年 1 月至 2016 年 1 月间于我院治疗的 MM 复发患者的临床资料和预后影响因素,以期能够更准确地判断复发 MM 患者的预后,从而为制定复发 MM 患者的治疗方案提供理论依据,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 对象 选取 2013 年 1 月至 2016 年 1 月间于我院血液肿瘤科就诊的 48 例复发 MM 患者,男 31 例,女 17 例,年龄为 51~68 岁,平均年龄为 (61.21 ± 7.65) 岁,处于 Durie-Salmon 分期 II 期者有 7 例(14.58%),III 期者有 41 例(85.42%),患者的平均病程为 $27.5(6 \sim 49)$ 个月,经过多次放化疗等方法治疗无效、复发或效果不佳者,且所有复发患者均符合《中国多发性骨髓瘤诊治指南》(2015 年修订

作者单位: 617023 攀枝花,攀钢集团总医院血液肿瘤科

引用格式: 屈 敏.复发多发性骨髓瘤患者预后因素分析[J].东南国防医药,2017,19(4):376-379.

版)^[5]中复发多发性骨髓瘤的诊断标准。12 例复发 MM 患者的治疗方案为硼替佐米(万珂)联合地塞米松为主(万珂联合地塞米松组),其中在第 1 天、第 4 天、第 8 天和第 11 天进行静脉推注万珂,用量和用法为 1.3 mg/(m²·d),3~5 s;地塞米松则在第 1 天、第 4 天、第 8 天和第 11 天中以 20~40 mg 的剂量加入 100 mL 的等渗盐水,并在应用万珂前进行静脉滴入,21 d 为 1 个周期,循环治疗为 3~6 个周期。其余 36 例复发 MM 患者则应用 VAD±T(长春新碱、阿霉素、地塞米松、沙利度胺)、M2(马法兰、环磷酰胺、洛莫司汀、长春新碱、泼尼松)、CTD(环磷酰胺连、沙利度胺、地塞米松)、DVD(脂质体阿霉素、长春新碱、地塞米松)为主要的传统治疗方案(传统方案组),循环治疗为 4~6 个周期,治疗周期结束后进行维持治疗。所有患者在治疗前均对患者可能出现的心肝功能受损、胃黏膜减少、药物性黄疸等并发症进行了相应的对症处理,补液以加快患者的药物代谢。

1.2 方法

1.2.1 临床资料收集 收集所有患者的临床资料,包括年龄、性别、主要症状(骨痛、感染、贫血等)、治疗方案等。

1.2.2 实验室和影像学检查 所有复发 MM 患者的实验室、影像学检查结果按照血红蛋白(HGB)<90 g/L、血清白蛋白(ALB)<35 g/L、骨髓浆细胞比例≥30%、血清钙≥2.75 mmol/L、血肌酐≥170 μmol/L、男性红细胞沉降率(ESR)≥15 mm/h,女性 ESR≥20 mm/h、骨病分级≥3 处的标准计算出构成比。

1.2.3 生存期计算 根据欧洲血液和骨髓移植组的骨髓瘤疗效评价标准^[6],复发 MM 患者的总体生存期(overall survival, OS)为复发后治疗之日开始至末次随访结束,其中死亡患者则计算到患者的死亡时间为止。其中生存期<2 年者为预后不良,生存期≥2 年者为正常组。

1.3 统计学分析 检查数据正确性,双人录入所有资料,采用 SPSS19.0 统计软件进行数据分析。计量资料用均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,计数资料用 n (%)表示。组间均数比较采用独立样本 t 检验,预后单因素分析采用二分类 logistic 回归方法,对单因素分析中有统计学意义的变量再采用 logistic 回归逐步前进法进行多因素分析,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 复发 MM 患者预后因素分析 万珂联合地塞

米松组 12 例患者中,1 例患者完全/接近完全缓解(8.33%),7 例患者部分缓解(58.33%),总体有效率为 66.67%。传统方案组 36 例中,2 例患者完全/接近完全缓解(5.56%),16 例患者部分缓解(44.44%),总体有效率为 50.00%。患者的最短生存期为 10 个月,最长为 50 个月,2 年生存率为 76.45%。对复发 MM 患者的单因素统计分析结果显示 HGB、ALB、骨髓浆细胞、血肌酐、ESR 和骨病分级与复发 MM 患者的预后密切相关,差异具有统计学意义($P<0.05$),见表 1。

表 1 复发多发性骨髓瘤患者预后因素分析

影响因素	<i>n</i> (%)	中位生存期(月)	<i>t</i> 值	<i>P</i> 值	
性别					
男	31(64. 58)	41. 13±9. 12	1. 202	0. 236	
女	17(35. 42)	44. 87±6. 12			
年龄					
<60 岁	25(52. 08)	40. 12±8. 65	0. 438	0. 663	
≥60 岁	23(47. 92)	36. 81±5. 26			
HGB					
<90 g/L	37(77. 08)	37. 38±7. 32	3. 564	0. 001	
≥90 g/L	11(22. 92)	42. 62±5. 38			
ALB					
<35 g/L	40(83. 33)	35. 95±8. 55	2. 555	0. 014	
≥35 g/L	8(16. 67)	40. 12±6. 53			
骨髓浆细胞					
<30%	30(62. 5)	44. 24±9. 19	3. 385	0. 001	
≥30%	18(37. 5)	38. 56±7. 86			
血清钙					
<2. 75 mmol/L	33(68. 75)	38. 39±6. 55	1. 610	0. 114	
≥2. 75 mmol/L	15(31. 25)	32. 56±7. 43			
血肌酐					
<170 μmol/L	31(64. 58)	46. 53±8. 19	5. 248	0. 000	
≥170 μmol/L	17(35. 42)	35. 22±5. 13			
ESR					
男 : <15 mm/h	33(68. 75)	30. 77±5. 84	3. 078	0. 004	
女 : <20 mm/h					
男 : ≥15 mm/h	15(31. 25)	37. 36±6. 71			
女 : ≥20 mm/h					
骨病分级					
<3	37(77. 08)	43. 27±6. 89	3. 819	0. 000	
≥3	11(22. 92)	38. 78±10. 95			
治疗方案					
万珂联合地塞米松组	12(25. 00)	41. 09±6. 37	0. 228	0. 821	
传统方案组	36(75. 00)	38. 97±7. 29			

2.2 复发 MM 患者预后的 logistic 单因素分析 以复发 MM 患者的预后为因变量,以差异具有统计学意义的 HGB、ALB、骨髓浆细胞、血肌酐、ESR 和骨病分级为自变量,进行单因素 logistic 分析,结果显示,复发 MM 患者 2 年内死亡的危险因素有骨髓浆细胞、血肌酐、ESR 和骨病分级,见表 2。

表 2 复发多发性骨髓瘤患者预后的 logistic 单因素分析

因素	χ^2 值	OR 值(95%CI)	P 值
HGB	0.448	1.244(0.668~2.321)	0.516
ALB	2.962	1.742(0.934~3.121)	0.089
骨髓浆细胞	3.368	1.545(1.184~2.873)	0.046
血肌酐	4.924	6.253(1.194~33.129)	0.033
ESR	6.784	2.358(1.232~4.781)	0.009
骨病分级	6.809	2.689(1.281~5.764)	0.000

2.3 复发 MM 患者不良预后的 logistic 多因素分析 差异有统计学意义的骨髓浆细胞、血肌酐、ESR 和骨病分级引入 logistic 回归模型,结果显示:骨髓浆细胞($\geq 30\%$)及骨病分级(≥ 3)为复发 MM 患者不良预后的危险因素。见表 3。

表 3 复发多发性骨髓瘤患者不良预后的 logistic 多因素分析

因素	β	SE	χ^2 值	OR 值(95%CI)	P 值
骨髓浆细胞	1.358	0.654	4.323	3.114(0.417~0.785)	0.038
血肌酐	0.918	0.242	3.338	1.893(1.005~2.611)	0.068
ESR	-1.504	1.942	0.602	0.222(0.005~9.944)	0.438
骨病分级	2.257	0.675	11.117	1.296(0.030~0.394)	0.000

3 讨 论

目前多发性骨髓瘤(MM)的发病机理还不十分明确,大部分 MM 患者在疾病早期并无明显症状,随着骨髓瘤细胞对骨髓和骨髓外组织的浸润和 M 蛋白的增多,MM 患者在临床上逐渐表现出贫血、发热感染、肾功能损害和骨痛等非特异性症状。MM 患者确诊后,通常采用常规化疗进行治疗,由于骨髓瘤细胞对化疗的耐药性,使得大多数 MM 患者治疗后复发,并迅速发展成终末期,此时 MM 患者的化疗效果不仅差,且反应期也很短。因此,寻找出影响复发 MM 患者预后的不良因素,从而进行更为积极和有针对性的治疗措施,对延缓 MM 患者的复发,提高 MM 患者的生存时间具有重要意义。

本研究发现了骨髓浆细胞的比例不仅影响了复发 MM 患者的中位生存期($P<0.05$),还是

影响复发 MM 患者预后的独立因素($P<0.05$)。骨髓浆细胞作为诊断 MM 的必要条件之一,其数量较高不仅意味着骨髓瘤细胞更易出现髓外侵犯和耐药性,也对患者机体免疫和骨髓正常的造血功能产生较大影响,降低了患者机体免疫监视和抗感染的能力。有研究也证实了骨髓浆细胞的比例和成熟度与 MM 患者的预后密切相关^[7-8]。本研究中还发现了骨病分级不仅显著影响复发 MM 患者的生存期($P<0.05$),还显著影响了复发 MM 患者的预后($P<0.05$),这与有关的研究结论一致^[9-10]。由于复发 MM 患者大部分处于Ⅲ期,此时 MM 患者的肿瘤负荷已处于较高水平,骨髓瘤细胞在吸收增加破骨细胞破骨性的同时,还明显抑制了成骨细胞活性,破坏了破骨和成骨的平衡,不仅造成了 MM 患者的骨骼疼痛,还导致了 MM 患者出现溶骨性损害的高发病率,使得复发 MM 患者的病情越来越严重、生存质量也越来越差。本研究中发现 HGB、ALB、血肌酐和 ESR 指标虽然对复发 MM 患者的生存期具有显著意义($P<0.05$),但不是影响复发 MM 患者预后的独立因素。虽然骨髓瘤细胞会影响红细胞增生和抑制白蛋白的合成^[11-12],但是 MM 患者复发时,大多数患者均处于 DS 分期中的Ⅲ期,可能已经处于营养不良的状态,出现了一定程度的贫血和低蛋白血症,因此对复发 MM 患者的预后的影响并无显著性差异($P>0.05$)。血肌酐的升高虽然使 MM 患者出现肾脏损害的概率较大,但是由于复发 MM 患者此时的肾功能已经出现了较为明显损害,甚至肾衰竭,因此血肌酐也不是复发 MM 患者预后的独立因素($P>0.05$)。此外,由于影响 ESR 的因素多种多样,使得其不能成为影响复发 MM 患者预后的独立指标($P>0.05$)。

本研究中还发现了性别、年龄、血清钙和治疗方案既不是影响复发 MM 患者生存期的显著因素($P>0.05$),也不是复发 MM 患者预后的独立因素($P>0.05$)。虽然麦玉洁^[13]等在回顾性分析 MM 患者的临床资料时发现 MM 患者年龄超过 60 岁是 MM 患者预后的独立危险因素,这可能是由于本研究中样本数量较少所致。对血清钙而言,由于血清中总的钙主要以离子钙和结合钙形式存在,而生化检查中只是测定了与血清白蛋白结合的钙,因此血清白蛋白的水平将影响血清钙的浓度^[14],使得血清钙不能完全反映复发 MM 患者的预后。此外,本研究中的治疗方案对复发 MM 患者的生存期并无显著差异($P>0.05$),这与相关研究结论一致^[15-16]。

综上所述,骨髓浆细胞和骨病分级是影响复发 MM 患者预后的独立因素。但是由于 MM 的发病机理复杂、影响因素众多,而本研究的样本量较少,且未对复发 MM 患者的生存现状进行分析,因此还有待进一步扩大样本量、进行连续性病例研究证实。

【参考文献】

- [1] 洪铁艳,余正平.来那度胺联合地塞米松方案对复发难治多发性骨髓瘤的治疗作用并文献复习[J].东南国防医药,2014,16(6):597-599.
- [2] 陆敏秋,褚彬,李真,等.多发性骨髓瘤老年患者化疗后感染因素分析与对预后的影响[J].中华医院感染学杂志,2015,25(22):5186-5188.
- [3] Kumar SK, Rajkumar SV, Dispenzieri A, *et al.* Improved survival in multiple myeloma and the impact of novel therapies [J]. Blood, 2008, 111(5): 2516-2520.
- [4] 黄春晖.硼替佐米及沙利度胺联合 VAD 方案治疗难治复发性多发性骨髓瘤疗效观察[J].临床血液学杂志,2010,23(1):36-37.
- [5] 陈文明.复发难治性多发性骨髓瘤的治疗:《中国多发性骨髓瘤诊治指南(2015 年修订)》解读[J].中华内科杂志,2016,55(2):93-94.
- [6] 李春霞,丁小崇,孙慧.硼替佐米联合地塞米松与 VAD 方案治疗多发性骨髓瘤疗效比较[J].中国实用医刊,2013,40(5):28-30.
- [7] 阚随随,刘春水,刘志何,等.25 例初诊骨髓外浸润的多发性骨髓瘤临床分析[J].中国实验诊断学,2015,19(4):672-674.
- [8] 张海波,薛华丹,李烁.多发性骨髓瘤的影像学进展及临床意义[J].中国医学科学院学报,2014,36(6):671-674.
- [9] 黄艳,马付坚,黄枝宁,等.多发性骨髓瘤骨病 89 例临床分析[J].重庆医学,2013,42(22):2651-2653.
- [10] 夏祖耀,杨惠娟,陈宝安.多发性骨髓瘤骨病治疗研究进展[J].中国实验血液学杂志,2016,24(1):275-278.
- [11] 惠双,王博,王媛,等.沙利度胺联合 VAD 治疗老年多发性骨髓瘤患者的临床疗效及不良反应[J].中国生化药物杂志,2014,34(2):90-91,94.
- [12] 刘增慧,李勇华,肖扬.CD4+CD25+调节性 T 细胞在骨髓造血系统疾病中的研究进展[J].医学研究生学报,2011,24(1):87-91.
- [13] 麦玉洁,李睿,邹德慧,等.206 例多发性骨髓瘤患者不同方案疗效分析[J].中华血液学杂志,2005,26(4):193-196.
- [14] 陆敏秋,褚彬,白砚霞,等.多发性骨髓瘤预后的影响因素研究[J].中国全科医学,2016,19(6):658-665.
- [15] 梁颢隐,任汉云,岑溪南,等.硼替佐米为基础的化疗方案治疗多发性骨髓瘤患者的疗效及预后因素分析[J].中华血液学杂志,2014,35(3):225-230.
- [16] 肖萌,何娟,李艳,等.BD 方案与 VAD 方案治疗多发性骨髓瘤的疗效比较[J].中国医科大学学报,2011,40(4):352-356.

(收稿日期:2017-01-26; 修回日期:2017-03-20)

(本文编辑:叶华珍; 英文编辑:王建东)