·诊治分析·

3 ～ 4 级骨髓瘤骨病的临床特点及对预后的影响

舒文秀，陈冰融，罗柳飞，童嘉琦，乐静

【关键词】 骨髓瘤，多发性；骨髓瘤骨病；预后
doi:10.3969/j.issn.1671-0800.2024.04.023
【中图分类号】 R733.3 【文献标志码】 A 【文章编号】 1671-0800(2024)04-0501-04

多发性骨髓瘤（multiple myeloma，MM）是一种好发于中老年的浆细胞恶性增殖性疾病，约占血液系统肿瘤的 10% [1-2]。发生于 MM 患者的溶骨性改变被称为骨髓瘤骨病（multiple myeloma bone disease，MMBD），包括骨痛、骨质疏松、高钙血症及病理性骨折等[3]。据统计，约 80% MM 患者首发症状为骨痛，约 90%MM 患者在疾病进展中会发生 MMBD[4]。MM 的预后具有显著异质性，精准的预后分层对指导治疗有重要意义[5]。本研究拟分析 3 ～ 4 级 MMBD 患者的临床特征及对预后的影响，现报道如下。

1 对象与方法

1.1 研究对象 选取 2015 年 1 月至 2021 年 12 月宁波市医疗中心李惠利医院诊治的初发 MM 患者 256 例。纳入标准：MM 诊断和分期符合《中国多发性骨髓瘤诊治指南（2022 年修订）》诊断标准[6]，于本院首次接受针对 MM 的治疗，临床病理资料较为完整。排除标准：伴有不同程度影响骨质的疾病，如甲状旁腺功能亢进症、炎症性肠病、类风湿性关节炎等；既往于外院接受过 MM 相关治疗；临床资料不完整。本研究经宁波市医疗中心李惠利医院医学伦理委员会批准，豁免签署知情同意书。

1.2 MMBD 诊断标准及分级 MM 诊断标准参照《中国多发性骨髓瘤诊治指南（2022 年修订）》[6]，MM 分期参照 ISS 分期；MMBD 诊断标准参照《中国多发性骨髓瘤骨病诊治指南》[7]，分级依据影像学检查：0 级为无骨病变，1 级为弥漫性骨质疏松，2 级为 1 个解剖学部位的 1 个或多个溶骨性损害，3 级为 1 个以上解剖学部位溶骨性损害，4 级为病理性骨折。

1.3 观察指标 收集患者性别、年龄、体质量指数（BMI）、M 蛋白分型、ISS 分期、2-微球蛋白（2-MG）、清蛋白（ALB）、血清球蛋白（GLB）、乳酸脱氢酶（LDH）、血小板计数（PLT）、中性粒细胞计数（ANC）、血红蛋白（Hb）、C-反应蛋白（CRP）、血肌酐（Scr）、血清总胆固醇（TC）及 MMBD 分级。根据 MMBD 分级将患者分为 A 组（MMBD 0 ～ 2 级）和 B 组（MMBD 3 ～ 4 级）。

1.4 治疗方案 入组患者均采用 PCD 化疗方案，具体为硼替佐米（1.3 g/m^2，d1，d4，d8，d11，皮下注射）+环磷酰胺（400 mg/m^2，d1，d4，d8，d11，静脉注射）+地塞米松（20mg/d，d1 ～ 2，d4 ～ 5，d8 ～ 9，d11 ～ 12 静脉注射），21 d 为 1 个疗程。

1.5 随访 采用查阅门诊或住院病历及电话方式进行随访。随访时间截至 2023 年 11 月 31 日。无进展生存期（PFS）定义为确诊至疾病进展、复发或死亡的时间。疾病生存时间（OS）定义为从治疗开始或诊断疾病的时间点到患者死亡的时间。

1.6 统计方法 应用 SPSS 24.0 和 Graphpad Prism 8.0 统计软件进行分析。符合正态分布的计量资料用均数±标准差表示，采用 t 检验；不符合正态分布的资料采 M（IQR）表示，采用秩和检验；计数资料用百分比表示，采用 χ^2 检验；采用 Kaplan-Meier 法绘制生存曲线，采用 log-rank 法进行显著性检验；多因素分析采用 Cox 比例风险模型，使用受试者工作特征（ROC）曲线评估 3 ～ 4 级 MMBD 预测准确性。P ＜ 0.05 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般临床特征 256 例患者中 MMBD 3 ～ 4 级 131 例，占 51.17%。两组性别、年龄、BMI、M 蛋

基金项目： 宁波市医学科技计划项目（2018A64）
作者单位： 315040 宁波，宁波市医疗中心李惠利医院
通信作者： 乐静，Email：nblejing@aliyun.com

白分型、LDH、PLT、ANC、Hb及Scr等差异均无统计学意义（均$P>0.05$）。B组ISS-III期比例，2-MG、GLB、CRP水平高于A组（均$P<0.05$）；ALB、TC水平低于A组（均$P<0.05$），见表1。

2.2　生存和预后分析　A组与B组的中位PFS期分别为30和16个月，B组的PFS期短于A组（log-rank $\chi^2=4.48$，$P<0.05$），见图1A。A组与B组的中位OS期分别为66和52个月，B组的OS期短于A组（log-rank $\chi^2=4.77$，$P<0.05$），见图1B。将两组临床特征中差异有统计学意义的指标纳入Cox比例风险模型。结果显示影响MM患者不良预后因素包括GLB、CRP和MMBD分级，见表2。采用ROC曲线对患者的GLB、CRP、MMBD分级进行分析，结果显示，GLB预测PFS的曲线下面积为0.662（95%*CI*：0.595～0.725，$P<0.05$），CRP预测PFS的曲线下面积为0.732（95%*CI*：0.670～0.793，$P<0.05$），MMBD预测PFS的曲线下面积为0.683（95%*CI*：0.618～0.748，$P<0.05$），见图2。

3　讨论

MMBD是MM的常见临床症状，也是严重并发症之一，可加快MM疾病进展，且对患者的生活质量造成严重影响[8-9]。MMBD分级、发生部位被认为对MM的预后评估有临床价值。美国国立卫生研

表1　两组临床特征比较

临床特征		A组（n=125）	B组（n=131）	$U(\chi^2)[t]$值	P值
男性[例（%）]		78（62.4）	88（67.2）	（0.64）	＞0.05
年龄（岁）		63.1±9.3	69.2±9.6	[0.13]	＞0.05
BMI（kg/m²）		22.1（21.3，23.5）	21.5（20.4，22.7）	1.12	＞0.05
M蛋白[例（%）]	IgG	70（56.0）	77（58.8）	（0.73）	＞0.05
	IgA	33（26.4）	36（27.5）		
	轻链型	15（12.0）	12（9.2）		
	其他	7（5.6）	6（4.6）		
ISS分期[例（%）]	I期	40（32.0）	13（9.9）	（30.00）	＜0.05
	II期	41（32.8）	30（22.9）		
	III期	44（35.2）	88（67.2）		
2-MG（mg/L）		4.3（2.6，6.7）	6.8（4.3，10.9）	3.50	＜0.05
ALB（g/L）		36.7±4.9	32.1±7.0	[11.54]	＜0.05
GLB（g/L）		46.5（42.6，54.6）	55.4（43.9，70.5）	2.18	＜0.05
LDH（U/L）		171（143，218））	181（145，209）	0.37	＞0.05
PLT（10^9/L）		178（139，224）	162（103，210）	1.53	＞0.05
ANC（10^9/L）		2.9（1.8，3.8）	2.8（2.0，4.2）	0.18	＞0.05
Hb（g/L）		101（82，117）	82（70，101）	0.34	＞0.05
CRP（mg/L）		1.9（0.9，3.8）	5.2（2.3，20.0）	2.80	＜0.05
Scr（mol/L）		73.2（58.2，123.0）	91.0（71.2，187.2）	1.91	＞0.05
TC（mmol/L）		3.5（2.3，4.2）	2.7（2.1，3.8）	2.47	＜0.05

注：A组为无或局限性溶骨性损害，MMBD 0～2级；B组为多部位溶骨性损害或病理性骨折，MMBD 3～4级；BMI为体质量指数，2-MG为2-微球蛋白，ALB为清蛋白，GLB为血清球蛋白，LDH为乳酸脱氢酶，PLT为血小板计数，ANC为中性粒细胞计数，Hb为血红蛋白，CRP为C-反应蛋白，Scr为血肌酐，TC为血清总胆固醇

表2　影响初诊多发性骨髓患者预后的Cox分析

因素	单因素分析		多因素分析	
	*HR*值（95%*CI*）	*P*值	*HR*值（95%*CI*）	*P*值
ISS-III期	2.015（1.281，3.151）	＜0.05	1.511（0.445，4.212）	＞0.05
2-MG＞3.5 mg/L	1.003（0.980，1.020）	＞0.05		
ALB＜35 g/L	1.577（1.041，2.361）	＜0.05	0.935（0.461，1.822）	＞0.05
GLB＞40 g/L	2.223（1.104，3.601）	＜0.05	1.801（1.033，3.001）	＜0.05
CRP＞10 mg/L	1.792（1.201，2.558）	＜0.05	2.014（1.264，3.482）	＜0.05
TC＜5.8 mmol/L	1.233（0.855，1.744）	＞0.05		
3～4级MMBD	2.112（1.265，3.501）	＜0.05	2.229（1.077，4.289）	＜0.05

注：2-MG为2-微球蛋白，ALB为清蛋白，GLB为血清球蛋白，CRP为C-反应蛋白，TC为血清总胆固醇，MMBD为骨髓瘤骨病

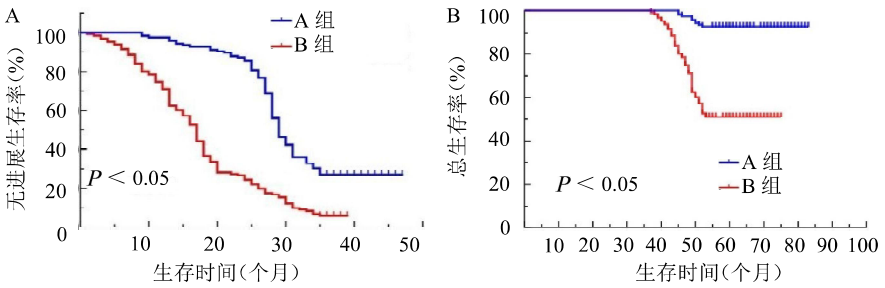


图 1　A 组(MMBD 0 ～ 2 级)和 B 组(MMBD 3 ～ 4 级)无进展生存(A)和总生存(B)曲线

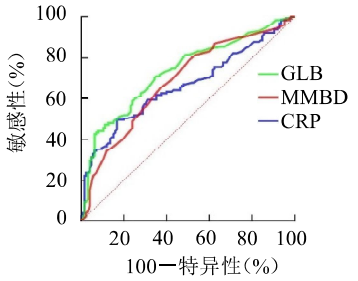


图 2　GLB、CRP、MMBD 分级预测 MM 患者无进展生存期的 ROC 曲线

究院对 28 例 MM 患者的跟踪研究发现，骨破坏深度和直径是预测 MMBD 和 OS 的独立因素，其中骨破坏深度(＞ 1 cm)和直径(＞ 6 cm)与严重 MMBD 发生和短 OS 显著相关[10]。因此，本研究对 3 ～ 4 级 MMBD 的临床特征进行分析，旨在探究影响 MM 预后的因素。

MMBD 的发生是由于 MM 细胞滋生于骨骼系统和骨髓内，出现骨破坏、疼痛和其他临床表现[11]。本研究发现，MMBD 0 ～ 2 级患者 2-MG、GLB、CRP 水平低于 MMBD 3 ～ 4 级患者，这提示肿瘤负荷不同可能导致血液指标的变化，肿瘤负荷增加，炎症反应明显。MMBD 0 ～ 2 级患者 ALB、TC 水平高于患者，这可能反映 MMBD 0 ～ 2 级患者身体营养的情况优于 MMBD 3 ～ 4 级患者，从而提示 MMBD 0 ～ 2 级患者的病情较轻或发展缓慢。MMBD 3 ～ 4 级患者的生物学指标发生改变，而这些指标的变化对患者的预后评估具有重要意义。

本研究还显示，ISS-III 期、ALB ＜ 35 g/L、GLB ＞ 40 g/L、CRP ＞ 10 mg/L、3 ～ 4 级 MMBD 患者 PFS 更短。多因素分析结果显示，GLB、CRP、3 ～ 4 级 MMBD 是 MM 预后的独立影响因素。球蛋白是针对抗原的免疫球蛋白，在抗感染和抵御疾病等方面起着关键作用。在 MM 患者中，由于 MM 细胞产生的免疫球蛋白会影响正常免疫球蛋白的合成和释放，而 GLB 的水平往往与肿瘤负荷、骨破坏程度等有关[12]。因此，GLB 水平是 MM 预后评估的一项重要指标。CRP 是一种炎症标志物，当人体感染或遭受外伤时，CRP 水平会升高。在 MM 患者中，因为 MM 细胞和骨破坏会引起明显的炎症反应，CRP 水平也会明显升高[13-14]。因此，血清 CRP 水平是 MM 预后评估的重要指标之一。MMBD 对 MM 的预后也有重要影响。MM 细胞分泌的多种细胞因子和酶类，可以刺激成骨细胞的活动，增加骨质的吸收，同时抑制破骨细胞的凋亡，引起骨质疏松和骨破坏。当严重 MMBD 发生时，骨破坏已经扩散到多个骨骼部位，疼痛明显，且往往有其他器官的转移病灶。严重 MMBD 的发生表明疾病已经到晚期，预后通常较差[15-16]。因此，MMBD 分级是 MM 预后评估的一项重要指标。

近年来影像学的发展提高了诊断 MMBD 的敏感性和准确性，基础医学的发展提高了对 MMBD 发病机制的认识[17]。由于本研究属于单因素回顾性研究，存在样本量少等问题，且数据的收集存在一定的局限性，有待多中心、长期动态评估 MMBD 的变化，以进一步明确 MMBD 作为不良预后预测因子的作用。

利益冲突　所有作者声明无利益冲突

参　考　文　献

[1] WANG S, XU L, FENG J, et al. Prevalence and incidence of multiple myeloma in urban area in China: A national population-based analysis[J].Front Oncol,2020,9:1513.

[2] 张珏,张丽娜,夏园,等.低 T3 综合征对初诊多发性骨髓瘤患者预后的影响[J].中华血液学杂志,2023,44(3):216-221.

[3] 杨世伟,朱尊民.多发性骨髓瘤骨病发生机制研究进展[J].白血病·淋巴瘤,2019,28(3):190-192.

[4] 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.

[5] LIU W, LIU J, SONG Y, et al. Mortality of lymphoma and myeloma in China, 2004-2017: an observational study[J].J Hematol Oncol, 2019,12(1):22.

[6] 中国医师协会血液科医师分会,中华医学会血液学分会.中国多发性骨髓瘤诊治指南(2022 年修订)[J].中华内科杂志,2022,61(5):480-487.

[7] 中国抗癌协会血液肿瘤专业委员会,中华医学会血液学分会.中国多发性骨髓瘤骨病诊治指南(2022 年版)[J].中华血液学杂志,2022,43(12):979-985.

[8] KUMAR S K, CALLANDER N S, ADEKOLA K, et al. Multiple myeloma, version 2.2024, NCCN clinical practice guidelines in oncology[J]. J Natl Compr Canc Netw,2023,21(12):1281-1301.

[9] RING E S, LAWSON M A, SNOWDEN J A, et al. New agents in the treatment of myeloma bone disease[J]. Calcif Tissue Int,2018,102(2):196-209.
[10] SPIRA D, WEISEL K, BRODOEFEL H, et al. Can whole-body low-dose multidetector CT exclude the presence of myeloma bone disease in patients with monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS) [J]? Acad Radiol,2012,19(1):89-94.
[11] TERPOS E, CHRISTOULAS D, GAVRIATOPOULOU M. Biology and treatment of myeloma related bone disease[J].Metabolism, 2018,80:80-90.
[12] MAURA F, BERGSAGEL P L. Molecular pathogenesis of multiple myeloma: Clinicalimplications[J]. Hematol Oncol Clin North Am, 2024,38(2):267-279.
[13] AKHTAR O S, MODI K, KIM J, et al. Simple score of albumin and CRP predicts high-grade toxicity in patients with multiple myeloma receiving CAR-T therapy[J].Transpl Cell Ther,2023,30(3):283.e1-283.e10.
[14] 韩少玲,吴亚兵,张家友,等.多发性骨髓瘤患者血清β2-MG、CRP和IL-6水平与临床分期的关系[J].河北医药,2021,43(3):353-356.
[15] MARINO S, ROODMAN G D. Multiple myeloma and bone: The fatal interaction[J]. Cold Spring Harb Perspect Med,2018,8(8): a031286.
[16] BISHOP R T, MILLER A K, FROID M, et al. The bone ecosystem facilitates multiple myeloma relapse and the evolution of heterogeneous drug resistant disease[J]. Nat Commun,2024,15(1):2458.
[17] 宋烈晶,徐海青,陆克义,等.^{18}F-FDG和^{99}Tcm-MDP显像诊断多发性骨髓瘤骨病的对比研究[J].国际放射医学核医学杂志,2019,43(4):303-307.

收稿日期:2023-12-20
(本文编辑:孙海儿)

反复迁延性细菌性支气管炎患儿肺泡灌洗液中脂多糖、白介素-1β水平变化及意义

徐丽丹,季秀梅,陈熙泼,林玛丽,王凯旋

【关键词】 反复迁延性细菌性支气管炎;脂多糖;白介素-1β;儿童
doi:10.3969/j.issn.1671-0800.2024.04.024
【中图分类号】 R725.6 **【文献标志码】** A **【文章编号】** 1671-0800(2024)04-0504-03

迁延性细菌性支气管炎(protracted bacterial bronchitis,PBB)是由细菌感染引起的慢性支气管内膜炎症性疾病,是引起儿童慢性湿性咳嗽的重要病因[1];反复迁延性细菌性支气管炎(recurrent persistent bacterial bronchitis,RPBB)是指1年内PBB反复发作超过3次[2]。支气管扩张是儿童肺部感染死亡的重要原因之一[3],而RPBB是引起儿童支气管扩张的独立危险因素[4]。但是,目前关于RPBB的潜在病理机制尚不明确。研究证实RPBB患儿存在肺部菌群紊乱,以革兰阴性菌为主的条件致病菌成为优势菌[5]。脂多糖(Lipopolysaccharide,LPS)是革兰阴性菌细胞壁的主要成分。本研究拟通过检测肺泡灌洗液(bronchoalveolar lavage fluid,BALF)中LPS及炎症因子白介素-1β(IL-1β)水平,探讨其与RPBB发生发展的关系,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择2021年1月至2022年12月金华市妇幼保健院及金华市中心医院儿科病房收治的23例RPBB患儿、32例PBB患儿。同时以同期收治的27例急性呼吸道内异物患儿为对照组。本研究获得金华市妇幼保健院伦理委员会批准,所有研究对象均由法定代理人同意参加本研究并签署书面知情同意书。

1.2 纳入及排除标准

1.2.1 纳入标准 PBB、RPBB患儿符合《中国儿童慢性湿性咳嗽的诊断与治疗专家共识(2019年版)》[2]中的诊断标准。对照组纳入标准:(1)既往健康儿童,(2)病程24 h内发现呼吸道异物的患儿。

基金项目: 浙江省医药卫生科技计划项目(2022RC287);金华市科技计划项目(2022-3-129)
作者单位: 321000 浙江省金华,金华市中心医院(徐丽丹、王凯旋);金华市妇幼保健院(季秀梅、陈熙泼、林玛丽)
通信作者: 徐丽丹,Email:980944058@qq.com