

淋巴细胞计数对维吾尔族初治多发性骨髓瘤患者生存的影响

刘志¹, 黄竞¹, 艾克拜尔·阿布都热衣木², 海热萨·阿不力米提²,
阿依姆妮萨·阿卜杜热合曼², 徐丽²

1. 广东省第二人民医院血液科, 广东 广州 510317;

2. 新疆喀什地区第一人民医院血液科, 新疆 喀什 844000

摘要: **目的** 探讨维吾尔族多发性骨髓瘤(MM)患者初治时外周血淋巴细胞绝对计数(ALC)与其临床特征及预后的相关性。**方法** 回顾性分析 2009 年 1 月到 2015 年 5 月在喀什地区第一人民医院收治的 50 例初发维吾尔族 MM 患者的临床特征及生存时间,根据 50 例患者的 ALC 计算所得中位数($1.35 \times 10^9/L$)将患者分为两组:高 ALC 组(25 例, $ALC \geq 1.35 \times 10^9/L$)、低 ALC 组(25 例, $ALC < 1.35 \times 10^9/L$),研究不同 ALC 水平与 MM 患者各临床特征的关系及其与预后的相关性。**结果** 两组患者在性别、发病年龄、血清乳酸脱氢酶、血清白蛋白、Durie-Salmon 分期、国际分期系统分期和治疗方面差异均无统计学意义(P 均 > 0.05)。高 ALC 组血清 β_2 -微球蛋白水平明显低于低 ALC 组($P = 0.030$),高 ALC 组患者中位生存期大于低 ALC 组[(21.90 ± 4.15)个月 vs (13.50 ± 1.52)个月, $P = 0.046$]。**结论** 初发时 ALC 高的维吾尔族 MM 患者生存预后较好,推测 ALC 可能成为维吾尔族 MM 的独立预后因素之一。

关键词: 淋巴细胞绝对计数; 维吾尔族; 多发性骨髓瘤; 生存时间

中图分类号: R 733.3 **文献标识码:** B **文章编号:** 1674-8182(2016)06-0768-03

多发性骨髓瘤(multiple myeloma, MM)在细胞遗传学、分子生物学、临床表现等方面表现出明显的异质性,对治疗的反应和疾病预后存在明显的差异,如何寻求合理的预后指标来筛选这部分患者以对其制定个体化治疗策略,是当前国内外研究的热点。近年来有研究报道,外周血淋巴细胞绝对计数(absolute lymphocyte count, ALC)是白血病、多种淋巴瘤疾病的预后因素之一,但是国内外关于 ALC 与维吾尔族 MM 预后的相关性研究较少。因此本研究回顾性分析 50 例初发维吾尔族 MM 患者的临床资料,探讨 ALC 在维吾尔族 MM 患者中的临床意义。

1 资料与方法

1.1 一般资料 收集 2009 年 1 月至 2015 年 5 月在喀什地区第一人民医院收治的初诊 MM 维吾尔族患者 50 例,疾病诊断及分期参照张之南主编的《血液病诊断及疗效标准》(第 3 版)。其中男性 31 例,女性 19 例;年龄 35~71 岁,中位年龄 58 岁;根据 M 蛋白类型分为:IgG 型 22 例, IgA 型 14 例, κ 轻链型 4

例, λ 轻链型 8 例,无分泌型 2 例;根据肾功能分组:A 组 38 例, B 组 12 例;Durie-Salmon(D-S)分期:I 期 10 例, II 期 11 例, III 期 29 例;国际分期系统(ISS)分期:I 期 12 例, II 期 15 例, III 期 23 例;根据 50 例患者的 ALC 计算所得中位数($1.35 \times 10^9/L$)将患者分为两组:高 ALC 组(25 例, $ALC \geq 1.35 \times 10^9/L$),低 ALC 组(25 例, $ALC < 1.35 \times 10^9/L$)。

1.2 方法 回顾性分析 50 例维吾尔族 MM 患者的病例资料,查阅并记录患者年龄、性别、诊断时 ALC、血清乳酸脱氢酶(LDH)、白蛋白(ALB)、 β_2 微球蛋白(β_2 -MG)水平及其总生存期(overall survival),研究比较两组间的临床特征、治疗效果及生存时间的差异。

1.3 统计学分析 采用 SPSS 13.0 统计软件进行统计分析。计数资料采用 χ^2 检验;计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用成组 t 检验。对生存概率的估计采用 Kaplan-Meier 法,并用 Log-rank 法对结果进行检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 ALC 与 MM 基本临床特征的关系 高 ALC 组的 β_2 -MG 水平明显低于低 ALC 组,差异有统计学意义($P = 0.030$),但两组患者在性别、发病年龄、M 蛋

白类型、D-S 分期、ISS 分期、肾功能亚型 (A 组: 肾功能正常, 血清肌酐 $\leq 176.8 \mu\text{mol/L}$; B 组: 肾功能损害, 血清肌酐 $> 176.8 \mu\text{mol/L}$)、白蛋白和血清 LDH 值差异无统计学意义 (P 均 > 0.05)。见表 1。

2.2 ALC 与 MM 疗效的关系 采用国际骨髓工作组同一疗效标准 (International Myeloma Working Group Uniform Response Criteria) 评价 MM 疗效。本文将完全缓解 (CR) 和部分缓解 (PR) 的患者定义为治疗有效组; 其他患者定义为治疗无效 (NR) 组 [包括疾病稳定 (SD)、疾病进展 (PD) 和复发等]。本研究高 ALC 组 25 例中, 治疗有效 13 例, 有效率为 52.0%; 低 ALC 组 25 例中, 治疗有效 9 例, 有效率为 36.0%, 两组有效率差异无统计学意义 ($P = 0.254$)。见表 1。

2.3 ALC 与 MM 生存时间的关系 50 例维吾尔族患者中位生存时间为 (18.60 ± 2.40) 个月, 其中高 ALC 组中位生存时间为 (21.90 ± 4.15) 个月, 低 ALC 组中位生存时间为 (13.50 ± 1.52) 个月, 两组间差异有统计学意义 ($P = 0.046$)。见图 1。

表 1 维吾尔族 MM 患者中 ALC 与临床特征及疗效的相关性

| 变量 | 高 ALC 组 (n=25) | 低 ALC 组 (n=25) | χ^2/t 值 | P 值 |
|---------------------------|--------------------|--------------------|--------------|-------|
| 性别 (例) | | | | |
| 女性 | 11 | 8 | 0.764 | 0.382 |
| 男性 | 14 | 17 | | |
| 年龄 (例) | | | | |
| <60 岁 | 15 | 9 | 2.885 | 0.089 |
| ≥ 60 岁 | 10 | 16 | | |
| M 蛋白类型 (例) | | | | |
| IgG | 11 | 11 | 0.792 | 0.940 |
| IgA | 8 | 6 | | |
| κ | 2 | 2 | | |
| λ | 3 | 5 | | |
| no secretion | 1 | 1 | | |
| D-S 分期 (例) | | | | |
| I | 5 | 5 | 0.125 | 0.939 |
| II | 6 | 5 | | |
| III | 14 | 15 | | |
| ISS 分期 (例) | | | | |
| I | 7 | 5 | 0.791 | 0.673 |
| II | 8 | 7 | | |
| III | 10 | 13 | | |
| 肾功能亚型 (例) | | | | |
| A | 21 | 17 | 1.754 | 0.185 |
| B | 4 | 8 | | |
| 血清学指标 ($\bar{x} \pm s$) | | | | |
| β_2 -MG (ng/L) | 4.88 \pm 1.48 | 5.92 \pm 1.80 | 2.242 | 0.030 |
| LDH (U/L) | 210.55 \pm 41.52 | 223.56 \pm 61.88 | 0.873 | 0.378 |
| ALB (g/L) | 31.03 \pm 2.86 | 29.25 \pm 4.08 | 1.785 | 0.081 |
| 有效率 (例) | | | | |
| CR + PR | 13 | 9 | 1.299 | 0.254 |
| NR | 12 | 16 | | |

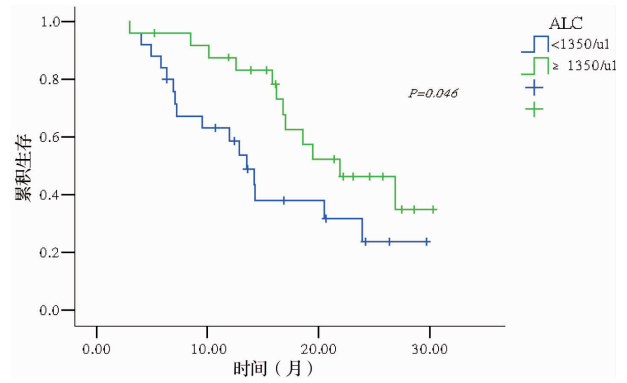


图 1 ALC 对维吾尔族 MM 患者总生存时间的影响

3 讨论

近年来研究表明, 机体的免疫状态与恶性血液病的转归和预后密切相关^[1], 免疫力低下的人群肿瘤发生率高, 肿瘤发生后又能产生免疫抑制因子抑制宿主的免疫功能; 而外周血淋巴细胞代表了机体的免疫状况, 在机体抗肿瘤免疫及免疫监视中发挥了重要的作用^[2], 故国内外学者就 ALC 及淋巴细胞亚群的绝对计数与恶性血液病的预后展开了相关研究, 结果揭示 ALC 与急性白血病^[3]、非霍奇金淋巴瘤^[4]患者的临床特征及疾病预后密切相关, 检测患者的 ALC 有助于判断病情和指导治疗, 具有一定的临床意义^[5]。目前国内外关于 ALC 与维吾尔族 MM 预后的相关性研究报道较少见。

MM 是一种单克隆 B 细胞的恶性肿瘤, 多发于中老年患者, 主要特征是骨髓中积聚大量的恶性浆细胞并分泌单克隆免疫球蛋白^[6]。MM 的临床表现较复杂, 而且影响预后的因素也很多, 生存期从数月数十年不等; 传统的预后指标包括年龄、浆细胞指数、 β_2 -MG、细胞遗传学等^[7]。有研究表明, 血清 LDH 水平越高, MM 患者临床表现恶性程度越高, 预后也越差^[8], 而血清游离轻链、 β_2 -MG 也有相似的预后意义^[9]。有文献报道, 患者年龄对于个性化治疗有重要影响^[7], 患者年龄 > 75 岁是 MM 预后不良的影响因素; 也有人发现高 LDH 和血钙水平等指标影响了 MM 患者的早期生存, 而年龄和 β_2 -MG 可影响长期生存^[8]。本研究结果表明, 初诊时较高 ALC 维吾尔族 MM 的血清 β_2 -微球蛋白水平显著低于 ALC 较低的患者, 与文献报道一致^[5,10], 由此推测 ALC 与其他预后指标结合, 可以作为评估维吾尔族 MM 进展及预后状态的重要指标。

目前认为, MM 患者体内有着免疫系统的多种缺陷, 而且免疫功能的缺陷作为该病的一个重要特征影响着疾病的进程^[11]; 而初诊时患者 ALC 的高低反映了治疗前免疫功能的状况^[12], ALC 高者, 免疫功能发

挥积极的抗肿瘤效应,患者表现出化疗反应率高和生存期的延长^[13]。也有研究显示,ALC 在自体造血干细胞移植的 MM 患者中也有独立的预后意义^[14-15]。在我们的研究中也观察到,较高 ALC MM 患者的中位生存期显著大于 ALC 较低者,这提示初发时 ALC 高的维吾尔族 MM 患者生存预后较好,推测 ALC 可能成为维吾尔族 MM 的独立预后因素之一。

ALC 检测简捷方便,费用低,对患者的负担小,便于普及使用于任何类型的医疗机构;同时耗时较短,可以及时为临床医生提供第一手的信息,方便及早干预治疗^[10]。本研究结果表明,初诊时较高 ALC 维吾尔族 MM 的血清 β_2 -MG 水平显著低于 ALC 较低患者,同时,ALC 对维吾尔族 MM 的生存时间也有明显影响,初步推断 ALC 是维吾尔族 MM 患者生存的影响因素。但是,由于本研究的例数较少,也未对维吾尔族患者的淋巴细胞亚群及细胞遗传学改变进行随访,因此未找到 ALC 或者淋巴细胞亚群与分子细胞遗传学的相关性,有待增加样本加强随访,并进一步研究分析。

参考文献

- [1] 赵霞,许庆,丁慧芳,等. DC-CIK 联合化疗对多发性骨髓瘤患者细胞免疫功能的影响[J]. 中国免疫学杂志,2015,31(4):490-496.
- [2] 高鹏,王雪野,肖中平,等. 淋巴细胞亚群和调节性 T 细胞在多发性骨髓瘤患者外周血的表达分析及与预后的关系[J]. 中国实验诊断学,2015,19(7):1111-1114.
- [3] De Angulo G, Yuen C, Palla SL, et al. Absolute lymphocyte count is a novel prognostic indicator in ALL and AML: implications for risk stratification and future studies [J]. *Cancer*, 2008, 112(2):407-415.
- [4] Porrata LF, Ristow K, Habermann TM, et al. Absolute lymphocyte count at the time of first relapse predicts survival in patients with diffuse large B-cell lymphoma [J]. *Am J Hematol*, 2009, 84(2):93-97.
- [5] Narwani V, Gabriel J, Boyd K, et al. Absolute lymphocyte count at

day 29 of treatment is a powerful predictor of outcome in multiple myeloma [J]. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*, 2015, 15(4):222-226.

- [6] 张青宜,葛桂敏,杨满,等. 老年血液病 827 例病种构成分析[J]. 中国临床研究,2013,26(8):878-879.
- [7] Barlogie B, Bolejack V, Schell N, et al. Prognostic factor analyses for multiple myeloma survival with intergroup trial S9321 (INT0141): examining whether different variable govern different time segments of survival [J]. *Ann Hematol*, 2011, 90(4):423-428.
- [8] Terpos E, Katodritou E, Roussou M, et al. High serum lactate dehydrogenase adds prognostic value to the international myeloma staging system even in the era of novel agents [J]. *Eur J Haematol*, 2010, 85(2):114-119.
- [9] Bradwell A, Harding S, Fourrier N, et al. Prognostic utility of intact immunoglobulin Ig'κ/Ig'λ ratios in multiple myeloma patients [J]. *Leukemia*, 2013, 27(1):202-207.
- [10] 杨瑞芳,赵志红,张鹏. 淋巴细胞绝对计数与多发性骨髓瘤预后的相关性分析[J]. 中国肿瘤临床,2013,40(20):1224-1227.
- [11] Napolitano M, Saccullo G, Bono R, et al. Absolute lymphocyte count is unrelated to overall survival in newly diagnosed elderly patients with multiple myeloma treated with immunomodulatory drugs [J]. *Leuk Lymphoma*, 2015, 56(5):1507-1509.
- [12] Shin SJ, Roh J, Kim M, et al. Prognostic significance of absolute lymphocyte count/absolute monocyte count ratio at diagnosis in patients with multiple myeloma [J]. *Korean J Pathol*, 2013, 47(6):526-533.
- [13] Ege H, Gertz MA, Markovic SN, et al. Prediction of survival using absolute lymphocyte count for newly diagnosed patients with multiple myeloma: a retrospective study [J]. *Br J Haematol*, 2008, 141(6):792-798.
- [14] Lee SE, Yahng SA, Cho BS, et al. Lymphocyte subset analysis for the assessment of treatment-related complications after autologous stem cell transplantation in multiple myeloma [J]. *Cytotherapy*, 2012, 14(4):505-512.
- [15] 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 Lymphoma*, 2015, 56(9):2668-2673.

收稿日期:2016-02-02 修回日期:2016-03-04 编辑:周永彬