

论著·临床研究

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2021.04.008

网络首发 [https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20210129.1419.004.html\(2021-01-29\)](https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20210129.1419.004.html(2021-01-29))

多发性骨髓瘤合并贫血患者的临床特征及危险因素分析*

蔡雨希, 易呈凤, 罗礼容, 赵月, 邱韵洁, 彭志元, 吴柳松, 冯永怀[△]

(遵义医科大学附属医院血液内科, 贵州遵义 563000)

[摘要] **目的** 探讨分析多发性骨髓瘤(MM)合并贫血患者的临床特征及其相关危险因素。**方法** 选取 2012 年 1 月至 2020 年 1 月该院血液内科住院的 148 例初诊 MM 患者为研究对象,按是否贫血分为贫血组(104 例)和无贫血组(44 例),收集其临床和实验室检查资料,回顾性分析其临床特点及对临床贫血的影响。**结果** 与无贫血组比较,贫血组血小板水平更低,年龄、Durie-Salmon(DS)及国际分期体系(ISS)Ⅲ期比例、球蛋白、校正血清钙、 β_2 微球蛋白、M 蛋白绝对值、血肌酐水平更高,差异有统计学意义($P < 0.05$)。logistic 回归分析发现,性别、M 蛋白绝对值、血肌酐为 MM 患者发生贫血的独立危险因素($P < 0.05$)。**结论** 对 MM 合并贫血,且 M 蛋白绝对值或血肌酐升高的患者,应及早纠正贫血治疗原发病,进而改善生存质量及预后。

[关键词] 多发性骨髓瘤;贫血;肌酐;M 蛋白;疾病特征;危险因素**[中图法分类号]** R551.3**[文献标识码]** A**[文章编号]** 1671-8348(2021)04-0577-05

Analysis of clinical characteristics and risk factors of multiple myeloma combined with anemia*

CAI Yuxi, YI Chengfeng, LUO Lirong, ZHAO Yue, QIU Yunjie,

PENG Zhiyuan, WU Liusong, FENG Yonghuai[△]

(Department of Hematology, the Affiliated Hospital of Zunyi Medical University, Zunyi, Guizhou 563000, China)

[Abstract] **Objective** To explore and analyze the clinical characteristics and related risk factors of patients with multiple myeloma (MM) and anemia. **Methods** Selected 148 newly diagnosed MM patients who were hospitalized in the Department of Hematology of the hospital from January 2012 to January 2020 as the research objects, and divided into the anemia group (104 cases) and the non-anemia group (44 cases) according to whether they had anemia. Collected their clinical and experimental laboratory examination data, retrospectively analyzed the clinical characteristics and impact on clinical anemia. **Results** Compared with the non-anemia group, the anemia group has lower platelets, while the levels of age, Durie-Salmon (DS) and international staging system (ISS) Ⅲ ratio, globulin, corrected serum calcium, β_2 microglobulin, absolute value of M protein, serum creatinine were higher, the difference was statistically significant ($P < 0.05$). Logistic regression analysis showed that the absolute values of gender, M protein and serum creatinine were independent risk factors for anemia in MM patients ($P < 0.05$). **Conclusion** In MM patients with anemia, absolute value of M protein and serum creatinine are elevated, so it should correct anemia and other primary diseases early to improve the quality of life and prognosis.

[Key words] multiple myeloma; anemia; creatinine; M protein; disease attributes; risk factors

多发性骨髓瘤(multiple myeloma, MM)是一种以骨髓中浆细胞异常增生为特征的 B 细胞恶性肿瘤,好发于中老年人,多为男性^[1]。MM 主要累及造血系

统、骨骼系统、肾脏及全身各组织器官^[2]。由于 MM 患者骨髓内恶性浆细胞的不断增殖,大量单克隆免疫球蛋白或轻链不断分泌并在体内不同部位沉积,从而

* 基金项目:国家自然科学基金项目(81760026);贵州省科技厅联合基金项目(黔科合 LH 字[2016]7472 号)。作者简介:蔡雨希(1993—),住院医师,硕士,主要从事血液肿瘤研究。 [△] 通信作者, E-mail: fengyonghuai@163.com。

引起贫血、溶骨性病变、肾损害、高钙血症等临床表现^[3]。研究显示,贫血是 MM 最为常见的临床症状之一,约 60% 以上的患者可能发生贫血^[4],且症状可随病情进展而加重,严重影响患者的生活质量;尽早干预和控制贫血,可能有助于控制或减少 MM 其他并发症的发生^[5],明显改善 MM 的预后。然而,贫血同时也是其他血液系统疾病最重要的临床症状之一,因此,以贫血为首发症状的 MM 鉴别诊断对于 MM 的诊断和治疗具有重要意义。本研究收集了 148 例 MM 患者临床资料,对其临床特征及相关危险因素进行回顾性分析,以提高临床医师对该病的认识,为 MM 的临床诊治提供理论依据,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2012 年 1 月至 2020 年 1 月血液内科住院治疗的 148 例初诊 MM 患者为研究对象。所有患者诊断均符合《中国多发性骨髓瘤诊治指南(2017 年修订)》的诊断标准^[6]。148 例患者中男 81 例,女 67 例,中位年龄 61(24,84)岁。Durie-Salmon(DS)分期: I、II 期 36 例, III 期 112 例;国际分期体系(ISS)分期: I、II 期 73 例, III 期 75 例。按多发性骨髓瘤 M 蛋白分型: IgG 型 65 例, IgA 型 41 例, IgD 型 4 例,轻链型 38 例。所有患者按是否贫血分为贫血组和无贫血组,贫血的诊断参照国际及国内骨髓瘤工作组对 MM 合并贫血的定义^[6],以血红蛋白低于正常值下限 20 g/L 或绝对值小于 100 g/L 认定为贫血。贫血组 104 例,其中男 50 例,女 54 例;无贫血组 44 例,其中男 31 例,女 13 例。

1.2 方法

采用回顾性分析,收集并比较两组一般资料及实验室指标。一般资料包括性别、年龄、DS、ISS 分期和骨髓瘤分型。实验室指标包括白细胞、中性粒细胞绝对值、淋巴细胞绝对值、平均红细胞体积、血小板、校正血清钙、血磷、尿本周蛋白、球蛋白、乳酸脱氢酶、碱性磷酸酶、幼稚浆细胞比例、 β_2 -微球蛋白、M 蛋白绝对值和血肌酐。

1.3 统计学处理

采用 SPSS18.0 软件进行数据分析,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,比较采用两独立样本 t 检验;计数资料以频数或百分率表示,比较采用 χ^2 检验。以二分类非条件 logistic 回归分析进行多元回归分析,以受试者工作特征(ROC)曲线分析预测效能,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组一般资料比较

两组性别、年龄、DS、ISS 分期比较,差异有统计学意义($P < 0.05$),见表 1。

2.2 两组实验室指标比较

两组血小板、校正血清钙、球蛋白、 β_2 微球蛋白、M 蛋白绝对值、血肌酐比较,差异有统计学差异($P < 0.05$),见表 2。

2.3 MM 合并贫血的多因素 logistic 回归分析

将上述单因素分析有统计学意义的结果纳入多元 logistic 回归分析。结果显示性别、M 蛋白绝对值、血肌酐是 MM 贫血相关的独立危险因素($P < 0.05$),见表 3。

表 1 两组一般资料比较

项目	贫血组 (n=104)	无贫血组 (n=44)	χ^2/t	P
性别[n(%)]			6.249	0.012
男	50(48.1)	31(70.5)		
女	54(51.9)	13(29.5)		
年龄($\bar{x} \pm s$, 岁)	62.82 \pm 10.01	58.34 \pm 12.46	-2.306	0.023
DS 分期[n(%)]			12.096	0.001
I、II 期	17(16.3)	19(43.2)		
III 期	87(83.7)	25(56.8)		
ISS 分期[n(%)]			26.450	<0.001
I、II 期	37(35.6)	36(81.8)		
III 期	67(64.4)	8(18.2)		
骨髓瘤分型[n(%)]			2.042	0.564
IgG 型	49(47.1)	16(36.4)		
IgA 型	28(26.9)	13(29.5)		
轻链型	25(24)	13(29.5)		
IgD 型	2(2.0)	2(4.6)		

表 2 两组实验室指标比较

项目	贫血组(n=104)	无贫血组(n=44)	χ^2/t	P
白细胞($\bar{x} \pm s, \times 10^9/L$)	5.32 \pm 2.66	5.70 \pm 2.02	0.847	0.398
中性粒细胞绝对值($\bar{x} \pm s, \times 10^9/L$)	3.27 \pm 1.86	3.54 \pm 1.75	0.833	0.406
淋巴细胞绝对值($\bar{x} \pm s, \times 10^9/L$)	1.49 \pm 0.94	1.54 \pm 0.64	0.332	0.740
平均红细胞体积($\bar{x} \pm s, fL$)	93.82 \pm 9.07	94.53 \pm 6.00	0.478	0.633
血小板($\bar{x} \pm s, \times 10^9/L$)	149.07 \pm 85.79	213.27 \pm 67.69	4.414	<0.001

续表 2 两组实验室指标比较

项目	贫血组(n=104)	无贫血组(n=44)	χ^2/t	P
校正血清钙($\bar{x}\pm s$,mmol/L)	2.56±0.54	2.40±0.21	-2.522	0.013
血磷($\bar{x}\pm s$,mmol/L)	1.34±0.32	1.25±0.28	-1.690	0.093
尿本周蛋白[n(%)]				
阳性	13(12.5)	5(11.4)	6.721	0.847
阴性	91(87.5)	39(88.6)		
球蛋白($\bar{x}\pm s$,g/L)	62.14±28.54	37.70±16.84	-5.297	<0.001
乳酸脱氢酶($\bar{x}\pm s$,mmol/L)	236.14±184.19	201.95±73.81	-1.612	0.109
碱性磷酸酶($\bar{x}\pm s$,U/L)	98.86±61.34	101.02±61.81	0.196	0.845
幼稚浆细胞比例($\bar{x}\pm s$,%)	19.26±20.62	16.90±16.80	-0.597	0.552
$\beta 2$ 微球蛋白($\bar{x}\pm s$,ng/mL)	11 123.60±1 0731.52	3 838.91±1 645.08	-6.738	<0.001
M 蛋白绝对值($\bar{x}\pm s$)	42.25±23.67	15.06±7.84	-11.520	<0.001
血肌酐($\bar{x}\pm s$, μ mol/L)	322.82±237.27	86.61±35.27	-9.897	<0.001

表 3 MM 合并贫血的多因素 logistic 回归分析

项目	β	Wald	P	OR	95%CI
性别	1.760	4.920	0.027	5.815	1.227~27.549
年龄	0.008	0.076	0.783	1.008	0.953~1.066
DS 分期	0.168	0.049	0.825	1.183	0.265~5.277
ISS 分期	-2.600	2.439	0.118	0.074	0.003~1.941
血小板	-0.003	0.639	0.424	0.997	0.988~1.005
校正血清钙	-2.679	1.883	0.170	0.069	0.001~3.150
球蛋白	0.010	0.269	0.604	1.010	0.971~1.051
$\beta 2$ 微球蛋白	0.001	3.794	0.051	1.001	1.000~1.002
M 蛋白绝对值	0.157	16.350	<0.001	1.170	1.084~1.263
血肌酐	2.180	4.912	0.027	8.850	1.287~60.871

2.4 各影响因素对 MM 发生贫血的预测价值

M 蛋白绝对值、血肌酐对 MM 发生贫血的风险均具有预测价值。M 蛋白最佳截取值为 23.65%，灵敏度为 79.8%，特异度为 88.6%，约登指数为 0.684，ROC 曲线下面积为 0.869；血肌酐的最佳截取值为 185.5 μ mol/L，灵敏度为 73.1%，特异度为 97.7%，约登指数为 0.708，ROC 曲线下面积为 0.882，见图 1。

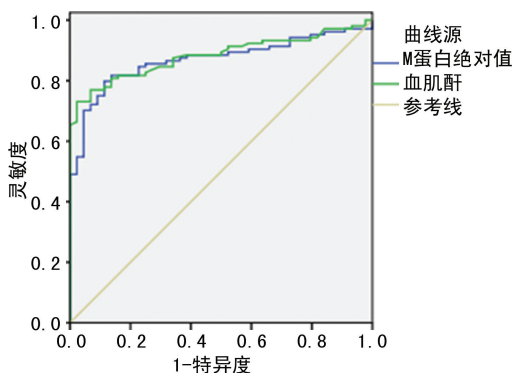


图 1 各影响因素对 MM 发生贫血的预测价值

3 讨论

MM 是一种恶性浆细胞肿瘤，是成人第二大常见的血液系统恶性肿瘤性疾病^[7]，其主要特征是骨髓中恶性转化的浆细胞克隆扩增并浸润髓外组织，恶性浆细胞分泌大量的单克隆免疫球蛋白，引起一系列病理性临床表现^[8]。由于克隆浆细胞恶变增生程度和数量不一、脏器受累程度各异等，MM 临床表现多样且无特异性症状，通常发病隐匿，早期诊断困难，极易造成误诊和漏诊，贻误最佳治疗时机。研究发现，60% 以上的患者就诊时常伴头昏、乏力等贫血相关症状。本研究结果显示，148 例 MM 患者中有 104 例出现贫血症状，说明贫血是 MM 最主要的临床症状之一。然而，绝大部分血液系统疾病的起病均与贫血相关，这使得对 MM 的诊断缺乏较为准确的指向性。因此，本研究通过对以贫血为首发症状的 MM 患者的临床资料进行分析，提高对 MM 所致贫血的认识，以期做到对这部分患者早发现、早诊断、早治疗，能够更好

改善患者生存与预后。

本研究发现,MM 贫血组患者平均年龄 [(62.82±10.01)岁]明显高于无贫血组 [(58.34±12.46)岁, $P=0.023$],即随着年龄增长,发生贫血的概率也逐渐增大,这与 MM 好发于中老年是一致的。此外,贫血组女性比例明显高于男性,无贫血组男性比例高于女性,考虑与女性青年时期生理期失血过多有关,但需要进一步研究。临床分期上,贫血组 DS 及 ISS 分期 III 期比例高于无贫血组 ($P<0.001$),这提示 III 期 MM 患者都有贫血症状,且随着分期及病情进展,贫血比例及贫血程度也相应增高,这说明贫血在 MM 的病情进展中发挥了重要作用。因此,对于 MM 患者,尽早诊断,及时纠正贫血和干预治疗可提高 MM 缓解率,改善患者生存及预后。

本研究结果还显示贫血组血小板低于无贫血组,而校正血清钙、球蛋白、 β_2 微球蛋白、M 蛋白绝对值、血肌酐高于无贫血组,差异有统计学差异 ($P<0.05$),证实了贫血在 MM 发病中的重要作用。logistic 回归结果显示,性别、M 蛋白绝对值、血肌酐是 MM 贫血发生的独立危险因素 ($P<0.05$)。此外,本研究还经 ROC 曲线分析 M 蛋白绝对值、血肌酐对 MM 患者发生贫血风险的预测价值,结果显示 M 蛋白绝对值、血肌酐对 MM 患者发生贫血风险均具有预测价值。一般来说,MM 好发于中老年男性,本研究则发现在贫血组中 MM 患者女性比例大于男性,是否与该年龄段女性贫血患者比例增高及本地区 MM 女性患者发病率较高有关,其具体原因尚需进一步深入研究。还有研究显示,肾功能损害是 MM 最常见和最严重的并发症之一^[9],《中国多发性骨髓瘤诊治指南》也指出,当血肌酐大于 $177 \mu\text{mol/L}$ 时则伴有肾功能损害^[6],而由肾脏分泌的内源性促红细胞生成素 (EPO) 缺乏会使红细胞寿命缩短,影响骨髓生成和红细胞的发育。因此,血肌酐的持续升高是导致与 MM 贫血相关的重要独立危险因素^[10-11]。此外,MM 主要特征为骨髓内浆细胞恶性增生并浸润髓外软组织同时分泌大量 M 蛋白,引起相应病理性反应,抑制凝血酶活性,使血小板不能正常黏附,干扰纤维蛋白原聚合,导致患者出血风险增加,造成贫血,同时 M 蛋白引起患者血黏度增加,进而形成血栓,导致贫血^[12-13],因此, M 蛋白绝对值的增高也与 MM 贫血相关。这提示临床在遇到以贫血为首发症状的可疑 MM 患者,应积极行肾功能及血清蛋白电泳检查。

临床上对于 MM 贫血的治疗常采用纠正贫血、改善肾功能或 EPO 治疗。改善肾功能一般采用保肾药物、透析治疗等,但往往效果不佳,肾功能常会进一步

恶化,贫血加重,给患者生存质量及预后造成严重影响。输血治疗起效较快,能够迅速提高血红蛋白水平,改善患者症状;但输血可能导致感染、血栓、免疫抑制等^[14]。随着 EPO 在 MM 贫血机制中的深入研究,其临床治疗效果也越发受到重视。有报道指出, EPO 可快速提高 MM 贫血患者的血红蛋白水平,改善其生存质量,同时不影响患者的生存期^[5]。美国癌症学会制订的 2014 版《癌症与化疗诱导的贫血治疗指南》及《中国多发性骨髓瘤诊治指南》均指出,针对 MM 贫血的治疗可使用 EPO 类药物^[6,15]。然而,MM 致病的根本原因是由于浆细胞的恶性克隆与增殖,因此,MM 的治疗原则是及早治疗原发病。越来越多的研究发现,当采用多种化疗方案治疗原发病之后,MM 患者的肾功能会较前有所好转^[16-17],M 蛋白水平较前降低,血红蛋白水平较前则明显恢复,提示恶性浆细胞的增殖受到抑制后,MM 患者的贫血及临床症状也明显改善。

综上所述,MM 患者的贫血发生率较高,性别、M 蛋白绝对值和血肌酐是 MM 患者贫血发生的独立危险因素。对 MM 合并贫血,且有 M 蛋白绝对值或血肌酐升高的患者,应及早纠正贫血治疗原发病,进而改善患者的生存质量及预后。

参考文献

- [1] BANASZKIEWICZ M, MAŁYSZKO J, VESOLE D H, et al. New biomarkers of ferric management in multiple myeloma and kidney disease-associated anemia[J]. *J Clin Med*, 2019, 8(11):1828.
- [2] PADALA S A, BARSOUK A, BARSOUK A, et al. Epidemiology, staging, and management of multiple myeloma[J]. *Med Sci*, 2021, 9(1):3.
- [3] KUMAR B, YADAV P, NADEEM M, et al. An atypical presentation of multiple myeloma in a young patient with pathological fracture[J]. *J Family Med Prim Care*, 2020, 9(6):3154-3156.
- [4] PAITAN V, ALCARRAZ C, LEONARDO A, et al. Anemia as a prognostic factor in cancer patients[J]. *Rev Peru Med Exp Salud Publica*, 2018, 35(2):250-258.
- [5] 吴文忠, 周志刚, 陈亚峰, 等. 多发性骨髓瘤贫血的发病机制及治疗研究进展[J]. *世界临床药物*, 2016, 37(8):572-576.
- [6] 中国医师协会血液科医师分会, 中华医学会血液学分会, 中国医师协会多发性骨髓瘤专业委员

- 会. 中国多发性骨髓瘤诊治指南(2020 年修订)[J]. 中华内科杂志, 2020, 59(5): 341-346.
- [7] ROBAK P, DROZDZ I, SZEMRAJ J, et al. Drug resistance in multiple myeloma [J]. *Cancer Treat Rev*, 2018, 70(70): 199-208.
- [8] ZAEGHOONI K, HOPF S, EYSEL P. Management of osseous complications in multiple myeloma[J]. *Internist(Berl)*, 2019, 60: 42-48.
- [9] GONSALVES W I, LEUNG N, R AJKUMAR S V, et al. Improvement in renal function and its impact on survival in patients with newly diagnosed multiple myeloma[J]. *Blood Cancer J*, 2015, 5(3): 296-311.
- [10] LI J H, LUO J F, JIANG Y, et al. Red blood cell lifespan shortening in patients with early-stage chronic kidney disease[J]. *Kidney Blood Press Res*, 2019, 44(5): 1158-1165.
- [11] 汪杨, 魏日胞. 慢性肾脏病肾性贫血的基础与临床研究现状及进展[J]. *中国中西医结合肾病杂志*, 2019, 20(5): 452-455.
- [12] 杨林花. 多发性骨髓瘤的凝血异常[J]. *临床血液学杂志*, 2012, 25(4): 414-417.
- [13] BACCOUCHE H, HADHRI M, AISSI W, et al. The hypercoagulable state in multiple myeloma: The contribution of thrombin generation test[J]. *Int J Lab Hematol*, 2019, 41(5): 684-690.
- [14] VOSSOUGH S, PEREZ G, WHITAKER B I, et al. Analysis of pediatric adverse reactions to transfusions [J]. *Transfusion*, 2018, 58(1): 60-69.
- [15] III G R, BECKER P S, BLINDER M, et al. NCCN clinical practice guidelines in oncology. Cancer and chemotherapy-induced anemia. Version 1. 2013 [J]. *J Natl Compr Canc Netw*, 2012, 10(5): 628-653.
- [16] XU Y, AN G, DENG S H, et al. Clinical feature and efficacy of patients with multiple myeloma and renal impairment treated with bortezomib based chemotherapy[J]. *Chin J Hematol*, 2013, 34(1): 303-308.
- [17] 王婧妍, 高大. 多发性骨髓瘤骨病发生机制及靶向研究治疗进展[J]. *世界最新医学信息文摘*, 2018, 18(6): 107-109.
- (收稿日期: 2020-05-18 修回日期: 2020-11-02)
-
- (上接第 576 页)
- opioid tolerance: systematic review[J]. *Front Pharmacol*, 2014, 5: 108.
- [13] BELROSE J C, NOPPENS R R. Anesthesiology and cognitive impairment: a narrative review of current clinical literature[J]. *BMC Anesthesiol*, 2019, 19(1): 241.
- [14] STRAYS M M, VANPETEGHEM C, HUIKU M, et al. Changes in a surgical stress index in response to standardized pain stimuli during propofol-remifentanyl infusion [J]. *Br J Anaesth*, 2007, 99: 359-367.
- [15] 丛培林, 张爱莲, 王清秀. 手术体积描记指数在围术期疼痛监测中的应用[J]. *国际麻醉学与复苏杂志*, 2018, 39(11): 1082-1085, 1096.
- [16] CHEN X, THEE C, GRUENEWALD M, et al. Comparison of surgical stress index-guided analgesia with standard clinical practice during routine general anesthesia: a pilot study[J]. *Anesthesiology*, 2010, 112(5): 1175-1183.
- [17] URSULET E, BONNET C, LOPEZ S, et al. Quality of recovery after non-opioid versus opioid anesthesia for spinal surgery: a prospective observational study[J]. *J Clin Anesth*, 2019, 13: 109689.
- [18] HAKIM K Y K, WAHBA W Z B. Opioid-free total intravenous anesthesia improves postoperative quality of recovery after ambulatory gynecologic laparoscopy[J]. *Anesth Essays Res*, 2019, 13(2): 199-203.
- (收稿日期: 2020-04-18 修回日期: 2020-10-06)