

· 论著 ·

有核红细胞数在多发性骨髓瘤中的病情诊断与预后预测中的价值

杨莹* 王舒 陈宛丽 刘冰 关红梅 姬玉涵
南阳市第二人民医院血液肿瘤科 (河南 南阳 473000)

【摘要】目的 探讨有核红细胞数在多发性骨髓瘤中的病情诊断与预后预测中的价值。**方法** 2016年2月至2020年10月选择在本院血液科就诊的多发性骨髓瘤患者60例作为MM组, 同期选择健康献血员60例作为对照组, 检测与判断两组有核红细胞计数阳性率, 随访患者预后并进行相关性分析。**结果** MM组的有核红细胞计数阳性率为18.3%, 高于对照组的0.0% ($P<0.05$)。MM组的白细胞、红细胞、血小板计数与血红蛋白少于对照组 ($P<0.05$), 血清IL-4、IL-6、TNF- α 含量高于对照组 ($P<0.05$)。在MM组中, 随访到2021年1月1日, 平均随访时间 29.11 ± 4.28 个月, 死亡19例, 死亡率为31.7%; Pearson相关分析显示有核红细胞计数阳性率、白细胞计数、血小板计数、血清IL-6含量与预后死亡存在相关性 ($P<0.05$); 单因素与多因素Cox分析显示有核红细胞计数阳性率、白细胞计数、血小板计数、血清IL-6含量都为导致患者预后死亡的重要因素 ($P<0.05$)。ROC曲线显示有核红细胞计数阳性率预测多发性骨髓瘤中预后死亡的曲线下面积为0.81, 诊断敏感性为81.5%, 特异性为78.2%。**结论** 有核红细胞在多发性骨髓瘤中广泛存在, 可导致患者炎症因子与血常规检测异常, 也为导致多发性骨髓瘤患者预后死亡的重要因素, 也可预测患者的预后死亡。

【关键词】 有核红细胞数; 多发性骨髓瘤; 炎症因子; 预后; 相关性

【中图分类号】 R733.3

【文献标识码】 A

DOI:10.3969/j.issn.1009-3257.2022.10.040

The Values of the Nucleated Red Blood Cell Count in the Diagnosis and Prognosis of Multiple Myeloma

YANG Ying*, WANG Shu, CHEN Wan-li, LIU Bing, GUAN Hong-mei, JI Yu-han.

Department of Hematological Oncology, Second People's Hospital of Nanyang City, Nanyang 473000, Henan Province, China

Abstract: Objective To investigate the values of the nucleated red blood cell count in the diagnosis and prognosis of multiple myeloma. **Methods** From February 2016 to October 2020, 60 cases of patients with multiple myeloma who were treated in the Department of Hematology of our hospital were selected as the MM group, and 60 cases of healthy blood donors were selected as the control group during the same period. The two groups were detected and judged with positive rates of nucleated red blood cell count, investigated and followed-up the prognosis of patients and given correlation analysis. **Results** The positive rates of nucleated red blood cell count in the MM group were 18.3%, which were higher than 0.0% in the control group ($P<0.05$). The white blood cell, red blood cell, platelet count and hemoglobin of the MM group were lower than those of the control group ($P<0.05$), and the serum levels of IL-4, IL-6, and TNF- α were higher than those of the control group ($P<0.05$). In the MM group, the average followed-up time were 29.11 ± 4.28 months, 19 cases died, and the mortality rate were 31.7%; Pearson correlation analysis showed the positive rate of nucleated red blood cell count, white blood cell count, platelet count, Serum IL-6 content is correlated with prognostic death ($P<0.05$); Univariate and multivariate Cox analysis showed that the positive rate of nucleated red blood cell count, white blood cell count, platelet count, and serum IL-6 content are all led to the patient's prognostic death Important factors ($P<0.05$). The area under the curve of the ROC curve shows that the positive rate of nucleated red blood cell count predicts prognostic death in multiple myeloma were 0.81, the diagnostic sensitivity were 81.5%, and the specificity were 78.2%. **Conclusion** Nucleated red blood cells are widespread in multiple myeloma, which can lead to abnormal inflammatory factors and blood routine tests, and it is also important factor leading to the prognosis and death of multiple myeloma patients, it can also predict the prognosis of the patient's death.

Keywords: Nucleated Red Blood Cell Count; Multiple Myeloma; Inflammatory Factors; Prognosis; Correlation

多发性骨髓瘤(multiple myeloma, MM)在临床上主要表现为是高钙血症、免疫力下降、骨骼症状、贫血等^[1]。该病的病理特征为: 正常多克隆浆细胞以及多克隆免疫球蛋白分泌无法正常分泌, 受到抑制, 单克隆浆细胞出现恶性增生并广泛浸润, 伴随有单克隆免疫球蛋白沉淀^[2-3]。多发性骨髓瘤的发病率为3/10万左右, 男性发病率高于女性。化疗为该病的主要治疗方法, 但是只能提高生存质量与延长生存期, 但不能治愈本病。因此探寻简便易行的诊断方法以及尽早识别多发性骨髓瘤对于患者预后改善具有重要意义^[4]。目前多发性骨髓瘤的发病机制尚不明确, 但其发病是一个累及多基因、多阶段的病理过程, 比如DNA甲基化、RNA干扰、血管生长基因、抗凋亡基因等的改变^[5]。有核红细胞数(nucleated red blood cell count, NRBC)通常仅存在于骨髓中, 成人外周血涂片出现有核红细胞, 表明患者可能存在髓外造血、骨髓纤维化、溶血性贫血、骨髓转移癌等疾病^[6]。有研究显示有核红细胞在重症血液疾病患者中的阳性率约为20%左右, 且与住院死亡率增加有关^[7-8]。本文具体探讨了有核红细胞数在多发性骨髓瘤中的病情诊断与预后预测中的价值, 现总结报导如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 研究时间为2016年2月至2020年10月, 本研究符合经医院伦理委员会批准, 患者均已签署知情同意书。选择在本院血液科就诊的多发性骨髓瘤患者60例作为MM组, MM组中男38例, 女22例; 年龄最小27岁, 最大83岁, 平均年龄 64.29 ± 2.01 岁; 平均体重指数 $22.84\pm 1.22\text{kg/m}^2$; Durie-Salmon分期: I期32例, II期18例, III期10例; 免疫分型: IgG型27例, IgA型18例, IgA型15例。对照组中男43例, 女35例; 年龄最小25岁, 最大82岁, 平均年龄 65.11 ± 1.89 岁; 平均体重指数 $23.88\pm 2.09\text{kg/m}^2$ 。两组资料对比无差异 ($P>0.05$)。

纳入标准: 年龄18~75岁; 符合多发性骨髓瘤的诊断标准; 初次治疗患者; 随访资料完整。排除标准: 并发自身免疫或炎症相关疾病; 有确诊前化疗史; 入院后未满足24h死亡的患者。同期选择健康献血员60例作为对照组。两组共同排除标准: 临床检测资料缺乏者; 妊娠与哺乳期妇女。

1.2 观察指标 有核红细胞计数: 采集所有患者的外周静脉血5mL左右, 抗凝后, 使用瑞氏-姬姆萨染色, 每100个白细胞中见到有核红细胞即判断为有核红细胞计数阳性; 血液学指标检测: 取1.2

【第一作者】杨莹, 女, 主治医师, 主要研究方向: 血液肿瘤。E-mail: yying143@163.com

【通讯作者】杨莹

中的血液样本,记录白细胞计数、红细胞计数、血小板计数、血红蛋白值并检测血清IL-4、IL-6、TNF- α 含量;预后调查:所有患者观察终点为2021年1月1日,记录患者的生存与死亡情况。

1.3 统计方法 采用SPSS 22.00对本研究所有数据进行统计分析,计数资料以百分率(%)表示(对比为卡方 χ^2 分析),计量资料以均数 $\pm$ 标准差表示(对比为t检验),相关性采取Pearson相关分析,多因素分析采用COX回归方程分析,诊断分析采用ROC曲线

分析,检验水平为 $\alpha=0.05$ 。

2 结果

2.1 有核红细胞计数阳性率对比 MM组的有核红细胞计数阳性率为18.3%(11/60),高于对照组的0.0%($\chi^2=12.110$, $P=0.001$)。

2.2 常规血液学指标对比 MM组的白细胞、红细胞、血小板计数

表1 两组常规血液学指标对比

组别	n	白细胞($\times 10^9$ /L)	红细胞($\times 10^{12}$ /L)	血小板($\times 10^9$ /L)	血红蛋白(g/L)	IL-4(ng/L)	IL-6(ng/L)	TNF- α (ng/L)
MM组	60	2.63 $\pm$ 0.32	3.38 $\pm$ 0.36	18.92 $\pm$ 6.28	102.42 $\pm$ 11.44	98.29 $\pm$ 11.47	29.48 $\pm$ 5.62	81.88 $\pm$ 8.22
对照组	60	7.38 $\pm$ 0.29	4.36 $\pm$ 0.68	205.26 $\pm$ 16.98	144.21 $\pm$ 12.57	11.30 $\pm$ 4.02	10.87 $\pm$ 4.52	31.62 $\pm$ 10.33
t		15.103	8.493	96.202	9.113	89.602	30.294	19.444
P		0.000	0.002	0.000	0.001	0.000	0.000	0.000

与血红蛋白少于对照组,血清IL-4、IL-6、TNF- α 含量高于对照组($P<0.05$),见表1。

2.3 预后情况 在MM组中,随访到2021年1月1日,平均随访时间29.11 $\pm$ 4.28个月,死亡19例,死亡率为31.7%。

2.4 相关性分析 在MM组中, Pearson相关分析显示有核红细胞计数阳性率、白细胞计数、血小板计数、血清IL-6含量与预后死亡存在相关性($P<0.05$),见表2。

2.5 影响因素分析 单因素与多因素Cox分析显示有核红细胞计数

阳性率、白细胞计数、血小板计数、血清IL-6含量都为导致多发性骨髓瘤患者预后死亡的重要因素($P<0.05$),见表3。

2.6 诊断价值分析 ROC曲线显示有核红细胞计数阳性率预测

表2 有核红细胞数与多发性骨髓瘤预后死亡的相关性(n=60)

指标	有核红细胞计数阳性率	白细胞计数	血小板计数	血清IL-6含量
r	0.722	0.433	0.563	0.388
P	0.000	0.012	0.004	0.021

表3 影响多发性骨髓瘤中预后死亡的多因素分析(n=60)

指标	单因素分析			多因素分析		
	OR	95CI	P	OR	95CI	P
有核红细胞计数阳性率	1.184	1.022~1.219	0.000	1.011	1.005~1.533	0.000
白细胞计数	4.244	2.983~8.435	0.015	4.175	3.175~7.154	0.004
血小板计数	1.284	1.109~1.586	0.000	1.582	1.111~5.882	0.000
血清IL-6含量	1.639	1.287~2.044	0.010	1.473	1.093~3.284	0.002

多发性骨髓瘤中预后死亡的曲线下面积为0.81,诊断敏感性为81.5%,特异性为78.2%。

3 讨论

当前随着人口的老龄化加剧、检测手段提高,多发性骨髓瘤的发病率呈增长趋势。单克隆免疫球蛋白是多发性骨髓瘤的肿瘤标志物,也是评价患者疗效的重要指标之一^[9]。但是免疫球蛋白代谢时间较长,对浆细胞的增殖代谢死亡的反应延迟性比较强,很难作为及时性诊断与预测预后的指标。

有核红细胞包括晚幼红细胞、原始红细胞等^[10]。正常成人外周血中不可见到有核红细胞,但急性和慢性刺激可增加循环血液中有核红细胞数量,从而诱发疾病的发生^[11]。本研究显示MM组的有核红细胞计数阳性率为18.3%,高于对照组的0.0%($P<0.05$)。从机制上分析,多发性骨髓瘤机体需要更多的血红蛋白参与携氧,可反馈刺激机体造血系统加速红细胞的生成与释放,可导致有核红细胞数出现在血液中。并且红细胞在人体中是以有核形式存在的,有核红细胞数的增加也可直接参与免疫复合物反应,并对机体免疫发挥重要的作用^[12]。

多发性骨髓瘤在发病过程早期可无症状性,持续数年后进入加速进展期,发生急性白血病的几率非常高。目前诊断多发性骨髓瘤主要依赖血常规、骨髓病理等检查方法,其中血常规检查可作为早期诊断手段,但其诊断特异性较弱。本研究显示MM组的

白细胞、红细胞、血小板计数与血红蛋白少于对照组($P<0.05$),血清IL-4、IL-6、TNF- α 含量高于对照组($P<0.05$)。IL-4、IL-6是免疫应答过程中重要物质,也可主要作用于淋巴因子,可以诱导T细胞增殖,促其分泌过量的TNF- α ,间接抑制造血组织的生长。当前也有研究显示多发性骨髓瘤的临床表现主要是由于贫血、血小板减少等,临床中对于长期贫血原因不清的患者多考虑多发性骨髓瘤^[13]。

目前对于多发性骨髓瘤患者目前尚无特效治疗方法与药物,导致患者的预后比较差。随着肿瘤分子生物学与靶向治疗时代的不断深入,寻找有效评估患者的肿瘤标志物具有重要的临床意义。有核红细胞计数是一种易于检测的生物学标志物,可对患者的预后风险进行预测。本研究随访到2021年1月1日,平均随访时间29.11 $\pm$ 4.28个月,MM组中死亡19例,死亡率为31.7%; Pearson相关分析显示有核红细胞计数阳性率、白细胞计数、血小板计数、血清IL-6含量与多发性骨髓瘤预后死亡存在相关性($P<0.05$);单因素与多因素Cox分析显示有核红细胞计数阳性率、白细胞计数、血小板计数、血清IL-6含量都为导致多发性骨髓瘤患者预后死亡的重要因素($P<0.05$)。从机制上分析,有核红细胞作为未成熟红细胞,是机体造血系统的重要生物学标志物。当机体的血液系统受损时,可导致有核红细胞增加^[14]。

(下转第 110 页)

