

• 临床检验研究论著 •

影响多发性骨髓瘤疗效和预后的实验室指标分析

郝润英¹, 张书霞¹, 栗瑞敏¹, 王菊美²

(邯郸市中心医院: 1. 检验科; 2. 血液内科, 河北邯郸 056001)

摘要:目的 探讨骨髓瘤形态和数量以及血清学指标 β_2 -微球蛋白(β_2 -MG)、C 反应蛋白(CRP)、乳酸脱氢酶(LDH)含量变化对多发性骨髓瘤疗效和预后的影响。方法 对 78 例确诊的 MM 患者的骨髓涂片和血清学指标进行检测和分析。结果 瘤细胞分化差, 数量多, β_2 -MG、CRP、LDH 高, MM 患者的疗效和预后差。结论 瘤细胞形态和数量, β_2 -MG、CRP、LDH 是判断 MM 患者疗效和预后的重要因素。

关键词:多发性骨髓瘤; 实验室技术和方法; 预后

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2012.23.010

文献标识码:A

文章编号:1673-4130(2012)23-2836-02

Analysis on laboratory indexes affecting therapeutic efficacy and prognosis of multiple myeloma

Hao Runying¹, Zhang Shuxia¹, Li Ruimin¹, Wang Junei²

(1. Department of Clinical Laboratory; 2. Department of Hematology,

Central Hospital of Handan, Handan, Hebei 560001, China)

Abstract: Objective To explore the impaction of myeloma cell morphology and proportion, β_2 -microglobulin(β_2 -MG), lactate (LDH), C. reaction protein(CRP) on therapeutic efficacy and prognosis of multiple myeloma. **Methods** Observe bone marrow smear and count the proportion of myeloma cell in 78 patients with multiple myeloma, detect the content of β_2 -MG, LDH and CRP. **Results** The patients with poorly differentiated and more proportion of myeloma cell, increase of the content of β_2 -MG, LDH and CRP were all with worse efficacy and prognosis. **Conclusion** Myeloma cell morphology and proportion, β_2 -MG, LDH and CRP are important evaluated fact for therapeutic, efficacy and prognosis of multiple myeloma.

Key words: multiple myeloma; laboratory techniques and procedures; C-reactive protein

多发性骨髓瘤(MM)是浆细胞恶性增殖性疾病,骨髓中克隆性浆细胞异常增生,并分泌克隆免疫球蛋白或其片段(M蛋白),导致相关器官或组织损伤。常见临床表现为骨痛、贫血、肾功能不全、感染^[1]。该病于老年人多见,由于临床表现复杂影响预后的因素很多,其疗效及生存期差别很大。目前多数研究认为浆细胞的形态、数量、 β_2 -微球蛋白(β_2 -MG)、乳酸脱氢酶(LDH)、C 反应蛋白(CRP)对疗效和预后有影响。现将本院 2005 年 1 月至 2011 年 12 月 78 例 MM 患者进行回顾性分析。探讨这些实验指标和疗效、预后的关系。

1 资料和方法

1.1 一般资料 选择本院 2005 年 1 月至 2011 年 12 月有完整资料的 78 例确诊为 MM 患者,诊断均符合文献^[2],其中男 48 例,女 30 例,年龄 47~75 岁,参照 DS 的分期标准 I 期 26 例,II 期 34 例,III 期 18 例,根据分期和疗效分别进行分组,比较 β_2 -MG、LDH、CRP 含量变化,细胞形态学则根据 MM 患者瘤细胞分型和数量进行分组,并将治疗缓解(PR 和 CR)比例进行比较。

1.2 方法

1.2.1 骨髓细胞染色 使用贝索公司瑞-姬染色液,计数 500 个有核细胞,观察骨髓瘤细胞形态并计数其所占比例。

1.2.2 β_2 -MG 采用放射免疫法,仪器和试剂为 γ -血球计数仪和配套试剂,CRP 采用比浊法,LDH 采用速率法,两者仪器和试剂为 OLYMPUS 全自动生化分析仪和配套试剂。

1.3 治疗方案采用 BD 方案(硼替佐米+地塞米松)或 VAD 方案(长春新碱+阿霉素+地塞米松+沙利度胺),4 周后观察达到 PR 或 CR 患者的例数。

1.4 疗效判断及生存期计数 根据多发性骨髓瘤诊断和疗效标准^[3],将 78 例 MM 患者治疗前后细胞形态和数量比例及血

清学检查指标进行对比,评价有效或无效。计算各组患者的平均生存时间。

1.5 统计学处理 应用 SPSS10.0 统计学软件进行统计分析,数据用 $\bar{x} \pm s$,两组数据用 *t* 检验,多组数据比较用方差分析, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 Gripp 分型标准^[4] 将骨髓瘤的细胞分为 I 型成熟型、II 型中间型、III 型幼稚型和 IV 型原始型。计数 500 个有核细胞计算各期骨髓瘤细胞,4 个疗程后观察治疗有效的病例(PR 和 CR)所占该组的比例(见表 1)。78 名 MM 患者骨髓增生程度为活跃或明显活跃,成熟型组中有 1 例浆细胞胞浆内有棒状包涵体,原始和幼稚组浆细胞核型异质性明显,易见双核、多核。细胞比例 6%~80%。瘤细胞比例大于 30% 有 10 个病例大于 50%。

表 1 78 例 MM 患者瘤细胞不同分型和不同比例的缓解率比较

浆细胞	按细胞形态数量分类	n	缓解(n)	缓解率(%)
细胞形态	I 型成熟型	25	24	0.96
	II 型中间型	20	19	0.95
	III 型幼稚型	25	19	0.76*
	IV 型原始型	8	4	0.50**
细胞数量	<10%	7	7	1.0
	10%~30%	40	36	0.90#
	>30%	31	23	0.74##

*: 细胞形态 III 型与 I 型比较, $P < 0.05$; **: 与 I 型比较, $P < 0.05$; #: 与 <10% 比较, $P > 0.05$; #: 与 <10% 比较, $P < 0.05$ 。

2.2 β_2 -MG、LDH、CRP 含量与分期的关系 根据 DS 分期, I 期 26 例, II 期 34 例, III 期 18 例,各期 MM 患者 β_2 -MG、

LDH、的含量测定(见表 2),结果显示随着临床分期增加,各项指标依次增高差异有统计学意义($P < 0.05$)。

表 2 78 例 MM 患者不同分期血清 β_2 -MG、LDH 和 CRP 水平

组别	n	β_2 -MG(g/L)	LDH(U/L)	CRP(mg/L)
I 期组	26	2.51±0.92	180±55	6.89±1.01
II 期组	34	4.62±0.56	250±85	12.72±0.85
III 期组	18	10.89±0.32	360±102	23.88±1.23

2.3 β_2 -MG、LDH、CRP 含量与疗效的关系 将治疗前后 MM 患者 β_2 -MG、LDH、CRP 的水平进行比较。有效组(PR 或 CR)血清 β_2 -MG、LDH、CRP 比化疗前明显下降。与无效组相比有效组化疗前后血清 β_2 -MG、LDH、CRP 水平均较低,差异有统计学意义($P < 0.05$)(表 3)

表 3 化疗前后 78 例 MM 患者血清 β_2 -MG、LDH、CRP 水平比较

组别	β_2 -MG(g/L)	LDH(U/L)	CRP(mg/L)
治疗有效组(n=67)			
治疗前	6.61±0.95	240±32	14.32±0.35
治疗后	2.55±0.45	150±50	4.86±1.10
治疗无效组(n=11)			
治疗前	10.12±0.52	372±52	25.32±2.31
治疗后	10.98±0.35	390±48	22.15±1.05

2.4 预后 通过对 78 例 MM 患者生存期观察,发现骨髓瘤细胞以原始型为主的 MM 患者平均生存时间为 11 个月,幼稚型为 33 个月,中间型为 56.2 个月,成熟型为 59.5 个月。骨髓涂片中瘤细胞数量差异,生存期也有差异,瘤细胞小于 10% 的平均生存时间为 62.1 个月,其次为 10%~30% 的患者,为 54.2 个月,大于 30% 的为 32.1 个月,其中大于 50% 的仅为 17.4 个月。 β_2 -MG、LDH、CRP 水平与生存时间呈负相关,在本试验中,治疗有效组的 MM 患者,平均生存时间为 47.5 个月,治疗无效组为 13.5 个月。

3 讨论

多发性骨髓瘤的疗效和预后个体差异很大。骨髓瘤细胞的形态和数量影响其预后。Gripp 分型标准根据瘤细胞形态与种类分为成熟型、幼稚型、原始型、中间型。本研究中原细胞型和幼稚细胞型的缓解率和生存时间均低于成熟型和中间型患者,原始和幼稚型的 β_2 -MG、LDH、CRP 含量均高于成熟型和中间型患者,这考虑浆细胞分化越差,恶性程度越高,对机体的损伤越大。在本研究中,有 1 例浆细胞中含有棒状包涵体,考虑为分泌的黏液蛋白形成,但与疗效和预后的关系尚不明确。瘤细胞比例与全身瘤细胞数有显著相关性,可反映肿瘤负荷。本组实验中可以看出随着瘤细胞比例增高,缓解率和生存时间均降低。本研究与文献报道符合^[5-6]。

β_2 -MG 分子质量为 11 800,存在于所有有核细胞的表面,特别是淋巴细胞和肿瘤细胞,可透过肾小球,但尿中仅有滤过量的 1%,几乎全由肾小管回收^[7]。MM 患者由于 β_2 -MG 分泌增加及肾功能损伤肾小球滤过率降低,导致血和尿中 β_2 -MG

升高^[8]。CRP 是一种炎性细胞因子,主要由肝脏产生,与 IL-6 的活性相关。MM 患者 IL-6 分泌增加刺激肝脏产生 CRP 增多^[7]。LDH 广泛分布于人体组织中,心、肝、肾疾病及恶性肿瘤时其活力均增高,肿瘤细胞中基因控制失调致 LDH 合成增加,又通过细胞损伤及能量代谢障碍等机制致肿瘤细胞释放 LDH 增多。血清中 LDH 水平反映肿瘤的增殖活性。其测定对血液系统恶性肿瘤如非霍奇金淋巴瘤(NHL)、MM 及慢性淋巴细胞白血病(CLL)的诊断、疗效及预后判断均有重要价值^[9]。DS 分期标准中将 β_2 -MG 作为分期指标,本组数据显示,在随着分期的增加, β_2 -MG 也增高同时,CRP、LDH 也呈递增的趋势。因此其上 3 种的血清学指标可反映肿瘤负荷大小,在疗效观察中,有效组的 β_2 -MG、CRP、LDH 明显低于无效组,两组比较有统计学意义($P < 0.005$), β_2 -MG、CPR、LDH 水平含量高,则预后不良。在生存期观察中,此上指标越高生存期越短,这考虑与肿瘤负荷增高,化疗作用欠佳有关。本研究显示 β_2 -MG、CRP、LDH 水平与 MM 的发生、进展均有密切关系,与国内文献报道一致^[10-12]。综上所述,细胞形态学和血清学指标(β_2 -MG、CPR、LDH)是 MM 患者疗效判断和预后重要的因素。

参考文献

- [1] 中国医师协会血液科医师分会,中华医学会血液学分会,中国多发性骨髓瘤工作组. 中国多发性骨髓瘤诊治指南(2011 年修订)[J]. 中华内科杂志,2011,50(10):892-896.
- [2] 张之南,沈悌. 血液病诊断及疗效标准[M]. 北京:北京科学出版,2007:232-235.
- [3] 陆再英,钟南山. 内科学[M]. 7 版. 北京:人民卫生出版社,2008:629.
- [4] Greipp PR, Raymond NM, Kyle RA, et al. Multiple myeloma significance of plasmablastic subtype in morphological classification[J]. blood,1985,65(2):305-310.
- [5] 杨佳,杨波,黄艳,等. 多发性骨髓瘤形态学分型与临床特点及预后分析[J]. 中国药物与临床杂志,2012,12(3):314.
- [6] 汪红毅,王伟,崔中光,等. 多发性骨髓瘤预后因素分析[J]. 齐鲁医学杂志,2006,21(2):114-115.
- [7] 康格非. 临床生物化学和生物化学检验[M]北京:人民卫生出版社,1998:14-15.
- [8] 况小红,童浩,贾霖. 血清 β_2 -微球蛋白和 C-反应蛋白水平检测在多发骨髓瘤患者诊断、疗效监测和预后判断中的临床意义[J]. 四川医学,2011,32(3):327-348.
- [9] Bouafia F, Drai J, Bienvenu J, et al. Profiles and prognostic values of serum LDH isoenzymes in patients with haematopoietic malignancies[J]. Bull Cancer,2004,91(7/8):229-240.
- [10] 邓正辉,李龙平,王新华,等. 多发性骨髓瘤患者血清 β_2 微球蛋白和高敏 C 反应蛋白检测的临床意义[J]. 中国医疗前沿,2008,3(6):94-95.
- [11] 郑源海,林元峰,梅序桥. 多发性骨髓瘤患者血清 β_2 -微球蛋白检测的临床意义[J]. 检验医学与临床,2009,6(4):252.
- [12] 沈小德,张云霞. 多发性骨髓瘤患者 β_2 -微球蛋白乳酸脱氢酶 C 反应蛋白的检测及临床意义[J]. 中国药物与临床,2010,10(6):720-721.

(收稿日期:2012-06-09)