

• 论 著 •

多发性骨髓瘤患者化疗前肾损伤预测模型研究*

何佳祥^{1,2}, 张 玉³, 李 丹², 侯铁英^{1,2,3△}

1. 南方医科大学第二临床医学院, 广东广州 510515; 南方医科大学附属广东省人民医院
(广东省医学科学院); 2. 广东省临床检验中心; 3. 医务处, 广东广州 510080

摘 要:目的 探讨多发性骨髓瘤患者(MM)化疗前肾损伤的影响因素并初步建立 MM 患者肾损伤的预测模型。方法 回顾性分析 2017 年 1 月 1 日至 2022 年 8 月 30 日于南方医科大学附属广东省人民医院血液内科的初诊化疗前 MM 患者的临床资料, 其中共纳入 150 例, 以肌酐清除率为标准将其分为非肾损伤组($n=103$)和肾损伤组($n=47$)。通过单因素和多因素 Logistic 回归分析得出 MM 患者化疗前肾损伤的独立危险因素, 并构建发生肾损伤的预测模型, 评估预测模型的校准度和区分度。结果 多因素 Logistic 回归分析显示年龄、中性粒细胞计数、血清 β_2 微球蛋白(β_2 -MG)、尿素氮是 MM 患者化疗前肾损伤的危险因素, 而体重是其保护因素。构建模型: $P(z)=1/(1+e^{-z})$, $z=-13.792+0.155\times\text{年龄}+0.895\times\text{中性粒细胞计数}+0.564\times\text{尿素氮}+0.675\times\text{血清 } \beta_2\text{-MG}-0.192\times\text{体重}$, $P(z)\geq 0.33$ 时, 诊断为肾损伤, 灵敏度为 95.7%, 特异度为 96.1%。结论 初步建立 MM 患者化疗前肾损伤的预测模型有较好的预测价值, 有助于临床早期干预和选择对 MM 患者化疗前肾损伤较小的化疗方案。

关键词: 多发性骨髓瘤; 肾损伤; 危险因素; 预测模型

DOI: 10.3969/j.issn.1673-4130.2023.15.005

中图法分类号: R733.3

文章编号: 1673-4130(2023)15-1815-06

文献标志码: A

Prediction model of renal impairment in patients with Multiple Myeloma before chemotherapy*

HE Jiaxiang^{1,2}, ZHANG Yu³, LI Dan², HOU Tiewing^{1,2,3△}

1. The Second School of Clinical Medicine, Southern Medical University, Guangzhou, Guangdong 510515, China; 2. Guangdong Center for Clinical Laboratory; 3. Department of Medical Affair, Guangdong Provincial People's Hospital (Guangdong Academy of Medical Sciences), Southern Medical University, Guangzhou, Guangdong 510080, China

Abstract: Objective To investigate the risk factors for renal impairment of patients with Multiple Myeloma (MM) before chemotherapy and construct a preliminary prediction model based on these factors. **Methods** From January 1, 2017 to August 30, 2022, the clinical data of MM patients who were newly diagnosed before chemotherapy in the Department of Hematology, Guangdong Provincial People's Hospital, Southern Medical University were retrospectively analyzed. A total of 150 MM patients were collected. They were divided into two groups according to whether there was complicated with renal impairment ($n=47$) or not ($n=103$). Univariate and multivariate Logistic regression analysis were used to identify risk factors for renal impairment in MM patients before chemotherapy and construct a predictive model, and to evaluate the calibration and discrimination. **Results** Multivariate analysis showed that age, weight, neutrophil count, serum β_2 -microglobulin (β_2 -MG), urea nitrogen were risk factors for renal impairment in MM patients before chemotherapy, while weight was a protective factor. The prediction model was constructed by multivariate Logistic regression analysis as $P(z)=1/(1+e^{-z})$ and $z=-13.792+0.155\times\text{age}+0.895\times\text{neutrophil count}+0.564\times\text{urea nitrogen}+0.675\times\text{serum } \beta_2\text{-MG}-0.192\times\text{weight}$. If $P(z)\geq 0.33$, the prediction pointed to renal impairment. The sensitivity was 95.7% and the specificity was 96.1%. **Conclusion** The preliminary prediction model for renal impairment in MM patients before chemotherapy has good predictive value, which is benefit to early intervene and select chemotherapy regimens with less renal toxicity for MM patients before chemotherapy.

Key words: multiple myeloma; renal impairment; risk factors; prediction model

* 基金项目: 广东省自然科学基金项目(2020A1515010136)。

作者简介: 何佳祥, 男, 医师, 主要从事多发性骨髓瘤肾损伤的病理、机制研究。△ 通信作者, E-mail: houtiewing@gdph.org.cn。

多发性骨髓瘤(MM)是一种浆细胞恶性增殖性疾病,在很多国家是血液系统第 2 位常见的恶性肿瘤,起病早期通常无明确症状,但随着疾病的进一步发展,可导致人体多种组织和器官发生损害,通常表现为贫血、高钙血症、溶骨性病变、肾损伤及感染等^[1-2]。近年研究发现,MM 合并肾损伤会进一步加重 MM 患者病情的恶化,并且肾损伤与 MM 患者较高的治疗相关性发生率、早期病死率及较低的总生存率相关,因此 MM 相关性的肾损伤需要早期发现并采取有效的抗骨髓瘤治疗和肾脏支持治疗^[3-4]。故本研究将收集的 150 例初诊化疗前 MM 患者的既往临床资料进行回顾性研究,讨论并分析了 MM 患者化疗前发生肾损伤的危险因素,初步建立了预测模型,以指导临床防治干预和后期选择肾损伤反应性小的化疗方案。

1 资料与方法

1.1 一般资料 回顾性分析 2017 年 1 月 1 日至 2022 年 8 月 30 日于南方医科大学附属广东省人民医院(简称“本院”)血液内科收治的 150 例初诊化疗前 MM 患者。男性 79 例(52.7%)、女性 71 例(47.3%),平均年龄为(59.77±10.48)岁。150 例患者按照修订后国际分期系统(R-ISS)^[5]分期分为Ⅰ期 26 例,Ⅱ期 70 例,Ⅲ期 54 例;按照是否分泌轻链蛋白可分为轻链型 33 例、非轻链型 117 例(其中免疫球蛋白 G 型 75 例,免疫球蛋白 A 型 33 例,其他型 9 例)。采用国际骨髓瘤工作组的肾损伤诊断标准^[3,6],将 MM 患者分为肾损伤组(肌酐清除率<40 mL/min) 47 例、非肾损伤组(肌酐清除率≥40 mL/min) 103 例。纳入标准:(1)符合《中国 MM 诊治指南(2022 年修订)》中 MM 的诊断标准^[2,5];(2)符合肾损伤的判定标准;(3)在本院初次诊断为 MM 且配合此次研究。排除标准:(1)临床资料不完整;(2)合并严重心血管疾病、肝脏疾病、风湿免疫性疾病、脓毒血症;(3)合并其他组织器官恶性肿瘤;(4)妊娠期及哺乳期女性。本研究经医院医学伦理委员会批准同意执行(伦理批

件号:KY-Q-2022-110-01)。

1.2 方法 收集纳入患者的性别、年龄、R-ISS 分期、体重、血红蛋白、中性粒细胞计数、淋巴细胞计数、中性粒细胞/淋巴细胞比值(NLR)、血清总钙、总蛋白、清蛋白、清蛋白/球蛋白比值、丙氨酸氨基转移酶(ALT)、天冬氨酸氨基转移酶(AST)、丙氨酸氨基转移酶/天冬氨酸氨基转移酶比值(AST/ALT)、乳酸脱氢酶(LDH)、胆碱酯酶、尿素氮、尿酸、血清 β₂ 微球蛋白(β₂-MG)、尿免疫球蛋白 G、尿免疫球蛋白轻链 κ、尿免疫球蛋白轻链 λ、尿转铁蛋白、尿清蛋白、尿 β₂ 微球蛋白、尿 α₁ 微球蛋白(α₁-MG)、骨髓浆细胞比例、骨髓原始浆细胞比例、荧光原位杂交(FISH)等资料,按照公式[校正后血钙(mmol/L)=血清总钙(mmol/L)-0.025×血清清蛋白浓度(g/L)+1.0]计算校正后血钙,应用 Sysmex XN9000 全自动血液分析仪检测血常规项目指标,应用生化分析仪(Beckman Coulter AU5800)检测血清及尿液中的生化指标。

1.3 统计学处理 采用 SPSS25.0 统计软件对所有数据进行处理和分析,符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用 *t* 检验进行比较;不符合正态分布的计量资料以 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示,采用 Mann Whitney *U* 检验进行比较;计数资料以例数表示,采用 χ^2 检验进行比较;将单因素分析中 $P<0.05$ 的因素纳入 Logistic 回归分析,构建预测模型, Hosmer-Lemeshow 检验和绘制受试者工作特征(ROC)曲线评估模型的校准度和区分度。 $P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者临床资料比较 肾损伤组体重、血红蛋白、ALT 明显低于非肾损伤组,而年龄、R-ISS 分期、中性粒细胞计数、NLR、校正后血钙、AST/ALT 比值、乳酸脱氢酶、尿素氮、尿酸、血清 β₂-MG、尿免疫球蛋白轻链 λ、尿清蛋白、尿 β₂-MG、尿 α₁-MG 均高于非肾损伤组,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 1。

表 1 非肾损伤组与肾损伤组患者临床资料比较

项目	非肾损伤组(<i>n</i> =103)	肾损伤组(<i>n</i> =47)	<i>t</i> / <i>Z</i> / χ^2	<i>P</i>
男[<i>n</i> (%)]	52.0(50.5)	27.0(57.4)	0.627	0.428
年龄($\bar{x} \pm s$,岁)	58.22±10.66	63.17±9.28	-2.741	0.007
R-ISS Ⅲ期[<i>n</i> (%)]	25.0(24.3)	29.0(61.7)	19.625	<0.001
体重[$M(P_{25}, P_{75})$,kg]	60.00(52.00,66.00)	54.00(50.00,61.00)	-2.997	0.003
血红蛋白[$M(P_{25}, P_{75})$,g/L]	93.00(72.00,112.00)	74.00(65.00,86.00)	-3.840	<0.001
中性粒细胞计数[$M(P_{25}, P_{75})$,×10 ⁹ /L]	3.14(2.21,4.19)	4.69(2.93,5.97)	-4.078	<0.001
淋巴细胞计数[$M(P_{25}, P_{75})$,×10 ⁹ /L]	1.64(1.27,2.14)	1.59(1.06,2.35)	-0.436	0.663
NLR[$M(P_{25}, P_{75})$]	1.84(1.22,2.60)	2.74(2.02,4.06)	-4.202	<0.001
校正后血钙[$M(P_{25}, P_{75})$,mmol/L]	2.43(2.33,2.59)	2.51(2.37,2.81)	-2.541	0.011
总蛋白[$M(P_{25}, P_{75})$,g/L]	86.80(68.70,107.60)	75.70(64.90,108.74)	-1.339	0.181

续表 1 非肾损伤组与肾损伤组患者临床资料比较

项目	非肾损伤组(<i>n</i> = 103)	肾损伤组(<i>n</i> = 47)	<i>t</i> / <i>Z</i> / <i>χ</i> ²	<i>P</i>
清蛋白($\bar{x} \pm s$, g/L)	32.33 ± 7.58	33.09 ± 6.85	−0.592	0.555
清蛋白/球蛋白比值[<i>M</i> (<i>P</i> ₂₅ , <i>P</i> ₇₅)]	0.63(0.32, 1.26)	0.98(0.39, 1.27)	−1.060	0.289
ALT[<i>M</i> (<i>P</i> ₂₅ , <i>P</i> ₇₅), U/L]	16.00(12.00, 26.00)	12.00(8.00, 22.00)	−2.764	0.006
AST[<i>M</i> (<i>P</i> ₂₅ , <i>P</i> ₇₅), U/L]	22.00(17.00, 28.00)	21.00(16.00, 39.00)	−0.112	0.911
AST/ALT 比值[<i>M</i> (<i>P</i> ₂₅ , <i>P</i> ₇₅)]	1.31(0.97, 1.80)	1.82(1.38, 2.29)	−3.736	<0.001
LDH[<i>M</i> (<i>P</i> ₂₅ , <i>P</i> ₇₅), U/L]	166.00(134.00, 210.00)	232.00(196.00, 284.00)	−4.775	<0.001
胆碱酯酶[<i>M</i> (<i>P</i> ₂₅ , <i>P</i> ₇₅), U/L]	5 650.00(4 236.00, 7 122.00)	5 261.00(3 983.00, 7 440.00)	−0.456	0.649
尿素氮[<i>M</i> (<i>P</i> ₂₅ , <i>P</i> ₇₅), mmol/L]	5.95(4.58, 7.20)	13.89(10.50, 21.00)	−8.300	<0.001
尿酸[<i>M</i> (<i>P</i> ₂₅ , <i>P</i> ₇₅), μmol/L]	438.70(363.50, 530.20)	585.00(444.50, 715.80)	−4.189	<0.001
血清 β ₂ -MG[<i>M</i> (<i>P</i> ₂₅ , <i>P</i> ₇₅), mg/L]	3.86(2.73, 5.40)	13.44(10.50, 21.33)	−8.628	<0.001
尿免疫球蛋白 G[<i>M</i> (<i>P</i> ₂₅ , <i>P</i> ₇₅), mg/L]	8.57(3.80, 23.70)	14.10(3.54, 68.80)	−1.451	0.147
尿免疫球蛋白轻链 κ[<i>M</i> (<i>P</i> ₂₅ , <i>P</i> ₇₅), mg/L]	29.20(18.50, 410.00)	44.10(18.50, 2 730.00)	−0.966	0.334
尿免疫球蛋白轻链 λ[<i>M</i> (<i>P</i> ₂₅ , <i>P</i> ₇₅), mg/L]	50.00(45.00, 308.00)	231.00(50.00, 2 620.00)	−2.873	0.004
尿转铁蛋白[<i>M</i> (<i>P</i> ₂₅ , <i>P</i> ₇₅), mg/L]	3.37(1.44, 8.16)	3.47(2.00, 19.10)	−1.616	0.106
尿清蛋白[<i>M</i> (<i>P</i> ₂₅ , <i>P</i> ₇₅), mg/L]	38.22(9.00, 99.07)	75.06(24.30, 206.00)	−2.992	0.003
尿 β ₂ -MG[<i>M</i> (<i>P</i> ₂₅ , <i>P</i> ₇₅), mg/L]	0.29(0.12, 2.61)	34.80(9.42, 77.40)	−6.875	<0.001
尿 α ₁ -MG[<i>M</i> (<i>P</i> ₂₅ , <i>P</i> ₇₅), mg/L]	25.80(14.60, 59.90)	110.00(61.00, 183.00)	−6.866	<0.001
骨髓浆细胞比例[<i>M</i> (<i>P</i> ₂₅ , <i>P</i> ₇₅), %]	29.50(11.00, 50.00)	39.00(12.00, 60.50)	−1.552	0.121
骨髓原始浆细胞比例[<i>M</i> (<i>P</i> ₂₅ , <i>P</i> ₇₅), %]	22.00(9.00, 42.00)	35.50(11.00, 55.00)	−1.530	0.126
FISH 异常[<i>n</i> (%)]	73.0(70.9)	39.0(83.0)	2.500	0.114
D13S319[<i>n</i> (%)]	44.0(42.7)	19.0(40.4)	0.070	0.792
P53 缺失[<i>n</i> (%)]	9.0(8.7)	3.0(6.4)	0.243	0.622
IgH 重排[<i>n</i> (%)]	43.0(41.7)	22.0(46.8)	0.337	0.562
1q21 扩增[<i>n</i> (%)]	43.0(41.7)	24.0(51.1)	1.133	0.287

注: D13S319 为 13 号染色体长臂 1 区 4 带的 D13S319 位点; P53 为位于 17 号染色体短臂 1 区 3 带的抑癌基因; IgH 为免疫球蛋白重链; 1q21 为 1 号染色体长臂 2 区 1 带。

2.2 MM 患者化疗前肾损伤的多因素 Logistic 回归分析 将 2.1 中 *P* < 0.05 的所有影响 MM 患者化疗前肾损伤的差异变量纳入多因素 Logistic 回归分析中。结果显示体重是 MM 患者化疗前肾损伤的保护因素, 而年龄、中性粒细胞计数、尿素氮、血清 β₂-MG 是 MM 患者化疗前肾损伤的危险因素。见表 2、图 1。

2.3 MM 患者化疗前肾损伤预测模型的初步建立 根据 2.2 的分析结果, 得到 MM 患者化疗前肾损伤的预测模型, 模型预测概率 $P(z) = 1/(1 + e^{-z})$, $z = -13.792 + 0.155 \times \text{年龄} + 0.895 \times \text{中性粒细胞计$

$\text{数} + 0.564 \times \text{尿素氮} + 0.675 \times \text{血清 } \beta_2\text{-MG} - 0.192 \times \text{体重}$, 经 Hosmer-Lemeshow 检验拟合模型校准度, 差异无统计学意义 (Hosmer-Lemeshow $\chi^2 = 5.531$, $df = 8$, $P > 0.05$), 提示模型与实测值拟合度良好。

2.4 MM 患者化疗前肾损伤预测模型的预测效能 根据 2.3 的预测模型进行 ROC 曲线分析, 见表 3、图 2, AUC = 0.991, 95%CI: 0.980 ~ 1.000 ($P < 0.001$), 当最佳截断点 $P(z) = 0.33$ 时, 灵敏度为 95.7%, 特异度为 96.1%。

表 2 MM 患者化疗前肾损伤的多因素 Logistic 回归分析

影响因素	β	<i>SE</i>	<i>Wald χ</i> ²	<i>OR</i>	95% <i>CI</i>	<i>P</i>
体重	−0.192	0.077	6.207	0.825	0.709 ~ 0.960	0.013
年龄	0.155	0.069	5.041	1.167	1.020 ~ 1.336	0.025
中性粒细胞计数	0.895	0.305	8.620	2.448	1.347 ~ 4.450	0.003
尿素氮	0.564	0.178	10.029	1.757	1.240 ~ 2.490	0.002
血清 β ₂ -MG	0.675	0.200	11.358	1.964	1.326 ~ 2.908	<0.001
常量	−13.792	5.777	5.700	—	—	0.017

注: —表示无数据。

表 3 MM 患者化疗前肾损害预测模型的预测效能评估

项目	截断值	灵敏度	特异度	AUC	95%CI	P
预测模型	0.33	0.957	0.961	0.991	0.980~1.000	<0.001
中性粒细胞计数	$4.34 \times 10^9/L$	0.553	0.806	0.708	0.617~0.799	<0.001
血清 β_2 -MG	8.35 mg/L	0.851	0.913	0.940	0.903~0.977	<0.001
尿素氮	8.90 mmol/L	0.851	0.922	0.923	0.870~0.977	<0.001
体重	62.35 kg	0.437	0.809	0.653	0.559~0.747	0.003
年龄	57.50 岁	0.723	0.476	0.628	0.534~0.722	0.012

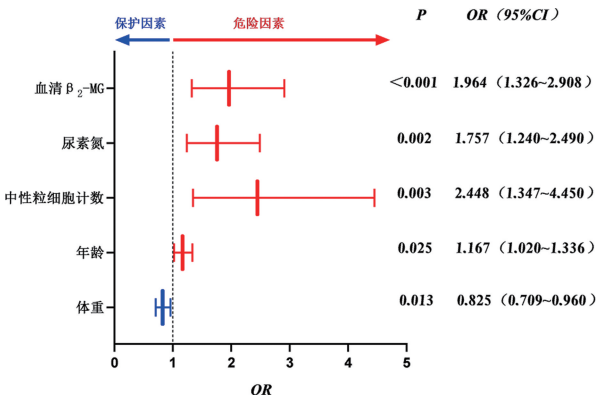


图 1 MM 患者化疗前肾损伤的影响因素森林图

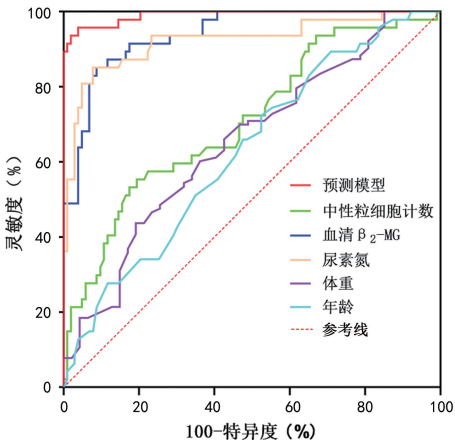


图 2 MM 患者化疗前肾损伤预测模型的 ROC 曲线

3 讨 论

肾损伤是 MM 患者最常见的并发症之一^[7], 20%~50% 的患者在确诊 MM 时存在肾损伤, 其中 2%~4% 的患者需要血液透析治疗, 未进行及时治疗的患者会增加死亡风险, 生存时间不超过 2 年^[8-9]。CHEN 等^[3]对 393 例 MM 患者的回顾性研究显示, 严重的肾损伤与初诊 MM 患者总生存率降低有关, 发生严重肾损伤的 MM 患者的中位生存期明显低于未发生严重肾损伤的 MM 患者, 并且严重肾损伤的 MM 患者中, 以硼替佐米为基础的化疗方案的总肾脏缓解率明显高于非硼替佐米为基础的化疗方案, 故早期预测 MM 患者发生肾损伤有利于患者化疗方案的选择以及预后。

MM 多发于老年, 确诊时的中位年龄是 69 岁, 大

约 67% 的 MM 患者年龄大于 65 岁, 33% 的 MM 患者年龄大于 75 岁^[10]。CHEN 等^[11]报道 61% 的老年 MM 患者合并肾损伤, 而马艺菲等^[12]研究也表明高年龄和高收缩压与肾脏功能早期损害密切相关, 其原因是在衰老过程中肾小球以及肾小管的功能下降, 并且肾小管逐渐萎缩和间质化, 使衰老的肾脏更容易受到其他疾病的影响。本研究多因素 Logistic 回归分析显示, 年龄是 MM 患者化疗前肾损伤的危险因素, 与上述研究结果一致。

NLR 是反映人体炎症情况和机体免疫系统水平的指标, 并且与多种恶性肿瘤的预后相关, NLR 的增高说明机体炎症反应的增加, 而淋巴细胞介导的抗肿瘤反应下降, 进而易引起肿瘤恶化、转移、最终导致患者预后不良^[13]。姜倩倩等^[14]报道, 高 NLR 是 MM 发生肾损伤的独立危险因素, 且预测效果良好。本研究结果显示, 肾损伤组的 NLR 明显高于非肾损伤组, 多因素 Logistic 回归分析, NLR 不是 MM 患者化疗前肾损伤的危险因素, 与上述研究结果不一致, 可能与本研究的样本量不足有关。而肾损伤组的中性粒细胞计数明显高于非肾损伤组, 且多因素 Logistic 分析提示中性粒细胞计数是 MM 患者化疗前肾损伤的危险因素, YANG 等^[15]研究发现了中性粒细胞计数与类风湿性关节炎肾损伤之间的相关性, 中性粒细胞 $>7.5 \times 10^9/L$ 与类风湿性关节炎发生肾损伤的高风险相关。

血清 β_2 -MG 是主要组织相容性复合体 I 类分子的组成部分, 主要由淋巴细胞产生, 在淋巴恶性肿瘤中普遍升高, 不仅可以反映肿瘤负荷情况, 还可以反映机体的细胞增殖情况等, 是 MM 患者预后的重要指标之一^[16], 而 PFAHLER 等^[17]研究表明血清 β_2 -MG 联合低剂量全身 CT 平扫与单独 β_2 -MG 相比, 评估 MM 患者肿瘤负荷情况更准确。邵雯等^[18]对 296 例 MM 患者合并肾损伤的临床分析表明 MM 患者发生肾损伤的风险随 β_2 -MG 升高而增加, 曲璟等^[19]对 157 例 MM 患者进行实验室特征分析显示 β_2 -MG 升高是 MM 合并肾损伤的独立危险因素, AUC 为 0.923。本研究结果显示, 血清 β_2 -MG 是 MM 患者化疗前肾损

伤的危险因素,与上述研究结果一致,且 AUC 为 0.940。

尿素氮是机体蛋白质代谢的最终产物,是检测肾小球滤过功能的指标之一,在肾功能处于失代偿期时,血尿素氮会升高,高尿素氮与 MM 患者发生肾损伤密切相关^[20-21]。俞玲^[21]根据 206 例初诊 MM 患者的临床资料,构建了 MM 患者发生肾损伤的预测模型,其中尿素氮也是 MM 发生肾损伤的独立危险因素,OR 值为 1.720。本研究结果也显示尿素氮是 MM 患者发生肾损伤的危险因素,与其研究结果一致,且尿素氮 OR 值为 1.757。

近几年来国内外对于 MM 发生肾损伤的危险因素的研究较多,除上述危险因素外,还包括高尿酸、高血钙、低血红蛋白、低促红细胞生成素、视网膜母细胞瘤基因 1(RB1)缺失以及 1 号染色体长臂 2 区 1 带(1q21)扩增^[14,22-24]。刘莹莹等^[22]构建的 MM 合并肾损伤的预测模型中显示高尿酸、高血钙、低血红蛋白是独立危险因素。KOBAYASHI 等^[23]一项 110 例 MM 患者的回顾性分析显示,促红细胞生成素 >25 mIU/mL 且尿清蛋白排泄率 $\leq 25\%$ 时,可以更准确地预测 MM 患者肾脏恢复情况,可能机制在于 MM 患者发生肾间质纤维化后会降低促红细胞生成素的水平。姜倩倩等^[14]对 113 例 MM 患者资料的回顾性分析提示存在 RB1 缺失的 MM 患者发生肾损伤的风险可能更高。YOU 等^[24]研究显示 1q21 扩增阳性的 MM 患者与阴性患者相比更易出现贫血、低白蛋白血症和肾功能不全,也是初诊 MM 患者预后不良的独立高危细胞遗传因素。本研究肾损伤组的尿酸、校正后血钙明显高于非肾损伤组,血红蛋白明显低于非肾损伤组,而肾损伤组 1q21 扩增的阳性率为 41.7%,非肾损伤组为 51.1%,两组 1q21 扩增阳性率差异无统计学意义($P>0.05$)。多因素 Logistic 分析结果显示高尿酸、高血钙、低血红蛋白不是 MM 患者化疗前肾损伤的危险因素,与文献^[21-22]研究结果不一致,可能原因在于本研究的样本量不足,需要进一步扩大样本量来验证上述研究结论。由于本院大部分 MM 患者缺失促红细胞生成素的数据资料,故本研究未涉及促红细胞生成素的分析。

综上所述,年龄、中性粒细胞计数、血清 β_2 -MG、尿素氮是 MM 患者化疗前肾损伤的危险因素,而体重是其保护因素,本研究构建的预测模型可以量化分析各种指标,灵敏度为 95.7%,特异度为 96.1%,血液科医师可以据此评估 MM 患者化疗前发生肾损伤的风险,防止肾损伤一步恶化,而不足之处在于样本量较少从而可能造成分析结果有一定误差,后续仍需增加样本量进一步研究分析。

参考文献

- [1] BRIGLE K, ROGERS B. Pathobiology and diagnosis of multiple Myeloma[J]. Semin Oncol Nurs, 2017, 33(3): 225-236.
- [2] 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.
- [3] CHEN X, LUO X, ZU Y, et al. Severe renal impairment as an adverse prognostic factor for survival in newly diagnosed multiple Myeloma patients[J]. J Clin Lab Anal, 2020, 34(9): e23416.
- [4] COURANT M, ORAZIO S, MONNEREAU A, et al. Incidence, prognostic impact and clinical outcomes of renal impairment in patients with multiple Myeloma: a population-based registry[J]. Nephrol Dial Transplant, 2021, 36(3): 482-490.
- [5] COWAN A J, GREEN D J, KWOK M, et al. Diagnosis and management of multiple Myeloma: a review[J]. JAMA, 2022, 327(5): 464-477.
- [6] DIMOPOULOS M A, SONNEVELD P, LEUNG N, et al. International Myeloma working group recommendations for the diagnosis and management of Myeloma-related renal impairment[J]. J Clin Oncol, 2016, 34(13): 1544-1557.
- [7] DIMOPOULOS M A, TERPOS E, CHANAN-KHAN A, et al. Renal impairment in patients with multiple Myeloma: a consensus statement on behalf of the international Myeloma working group[J]. J Clin Oncol, 2010, 28(33): 4976-4984.
- [8] YADAV P, COOK M, COCKWELL P. Current trends of renal impairment in multiple Myeloma[J]. Kidney Dis (Basel), 2016, 1(4): 241-257.
- [9] DIMOPOULOS M A, MIKHAEL J, TERPOS E, et al. An overview of treatment options for patients with relapsed/refractory multiple Myeloma and renal impairment[J]. Ther Adv Hematol, 2022, 13(1): 20406207221088458.
- [10] ZANWAR S, ABEYKOON J P, KAPOOR P. Challenges and strategies in the management of multiple Myeloma in the elderly population[J]. Curr Hematol Malig Rep, 2019, 14(2): 70-82.
- [11] CHEN J, LIU H, LI L, et al. Clinical features and treatment outcome of elderly multiple Myeloma patients with impaired renal function[J]. J Clin Lab Anal, 2019, 33(5): e22888.
- [12] 马艺菲, 卓琳, 刘丁阳, 等. 高年龄和收缩压异常对肾功能早期损害的影响[J]. 现代预防医学, 2020, 47(4): 735-738.
- [13] WANG D, DUBOIS R N. Immunosuppression associated with chronic inflammation in the tumor(下转第 1825 页)

um L) in response to Streptococcus dysgalactiae infection [J]. Fish Shellfish Immunol, 2017, 67(1): 159-171.

[6] DAS C R, TIWARI D, DONGRE A, et al. Deregulated TNF-Alpha levels along with HPV genotype 16 infection are associated with pathogenesis of cervical neoplasia in northeast Indian patients [J]. Viral Immunol, 2018, 31(4): 282-291.

[7] SINGER M, DEUTSCHMAN C S, SEYMOUR C W, et al. The third international consensus definitions for sepsis and septic shock (sepsis-3) [J]. JAMA, 2016, 315(8): 801-810.

[8] 王双, 袁梦雪, 付阳, 等. 外周血白细胞参数在局部感染和血流感染中的早期预测价值 [J]. 国际检验医学杂志, 2022, 43(8): 908-912.

[9] 尚红, 王毓三, 申子瑜. 全国临床检验操作规程 [M]. 4 版. 北京: 人民卫生出版社, 2015.

[10] 中国医疗保健国际交流促进会急诊医学分会等. 中国脓毒症早期预防与阻断急诊专家共识 [J]. 临床急诊杂志, 2020, 21(7): 517-529.

[11] MOSS S R, PRESCOTT H C. Current controversies in sepsis management [J]. Semin Respir Crit Care Med, 2019, 40(5): 594-603.

[12] WATANABE Y, OIKAWA N, HARIU M, et al. Ability of procalcitonin to diagnose bacterial infection and bacteria types compared with blood culture findings [J]. Int J Gen Med, 2016, 9(1): 325-331.

[13] 刘琪, 常文婧, 孙祖俊, 等. PCT、SAA、hs-CRP、Neu% 和 WBC 检测对感染性疾病的临床诊断价值分析 [J]. 国际检验医学杂志, 2020, 41(15): 1835-1838.

[14] PIERRAKOS C, VELISSARIS D, BISSDORFF M, et al. Biomarkers of sepsis: time for a reappraisal [J]. Crit Care, 2020, 24(1): 287.

[15] 陈静波. C-反应蛋白、降钙素原对脓毒症患者早期诊断及病情评估的应用价值 [J]. 国际检验医学杂志, 2020, 41(2): 242-244.

[16] 詹传华. 血清降钙素原水平测定与微生物培养在 ICU 患者中的应用 [J]. 国际检验医学杂志, 2012, 33(8): 1008-1009.

[17] LIU H H, ZHANG M W, GUO J B, et al. Procalcitonin and C-reactive protein in early diagnosis of sepsis caused by either Gram-negative or Gram-positive bacteria [J]. Ir J Med Sci, 2017, 186(1): 207-212.

[18] 顾敏, 包正军, 曾欣荣, 等. 革兰阳性与阴性菌感染血清降钙素原水平比较 [J]. 中国感染控制杂志, 2011, 10(6): 449-451.

[19] PALMER J, PANDIT V, ZEESHAN M, et al. The acute inflammatory response after trauma is heightened by frailty: a prospective evaluation of inflammatory and endocrine system alterations in frailty [J]. J Trauma Acute Care Surg, 2019, 87(1): 54-60.

[20] TANAKA T, NARARZAKI M, MASUDA K, et al. Regulation of IL-6 in immunity and diseases [J]. Adv Exp Med Biol, 2016, 941(1): 79-88.

[21] GEORGESCU A M, BANESCU C, AZAMFIREI R, et al. Evaluation of TNF- α genetic polymorphisms as predictors for sepsis susceptibility and progression [J]. BMC Infect Dis, 2020, 20(1): 221.

[22] 徐瑞山, 张晓莉. 重症脓毒症患者外周血免疫因子的表达及临床意义 [J]. 临床荟萃, 2018, 33(7): 579-582.

[23] 陈炜, 赵磊, 牛素平, 等. 不同炎症因子对细菌性血流感染所致脓毒症患者的早期诊断价值 [J]. 中华危重病急救医学, 2014, 26(3): 165-170.

(收稿日期: 2022-11-16 修回日期: 2023-06-01)

(上接第 1819 页)

microenvironment [J]. Carcinogenesis, 2015, 36(10): 1085-1093.

[14] 姜倩倩, 吴小燕, 王白莹. 多发性骨髓瘤合并肾损伤患者的临床特点及危险因素分析 [J]. 中华肾脏病杂志, 2020, 36(2): 123-130.

[15] YANG P D, ZHU K J, LIN S M, et al. Association between neutrophils and renal impairment of rheumatoid arthritis: a retrospective cross-sectional study [J]. Immun Inflamm Dis, 2021, 9(3): 1000-1008.

[16] GUPTA N, SHARMA A, SHARMA A. Emerging biomarkers in multiple Myeloma: a review [J]. Clin Chim Acta, 2020, 503(1): 45-53.

[17] PFAHLER V, D' ANASTASI M, DORR H R, et al. Tumor load in patients with multiple Myeloma; β_2 -microglobulin levels versus low-dose whole-body CT [J]. Eur J Haematol, 2020, 104(5): 383-389.

[18] 邵雯, 周晓霜. 合并肾功能损害的多发性骨髓瘤患者临床特征分析 [J]. 临床肾脏病杂志, 2020, 20(4): 282-286.

[19] 曲璟, 肖斌, 李林海, 等. 多发性骨髓瘤合并肾损伤的实验室特征 [J]. 实用医学杂志, 2021, 37(15): 2003-2006.

[20] 安然, 景红梅, 甄敬飞, 等. 骨相关性浆细胞瘤的临床特征及其影响因素分析 [J]. 癌症进展, 2019, 17(6): 704-707.

[21] 俞玲. 多发性骨髓瘤患者肾损伤预测模型的构建 [J]. 广东医学, 2021, 42(7): 802-805.

[22] 刘莹莹, 崔莉, 卜泉东, 等. 多发性骨髓瘤患者肾损害预测模型的建立与验证 [J]. 精准医学杂志, 2021, 36(6): 544-549.

[23] KOBAYASHI H, TERAOKA T, TSUSHIMA T, et al. Association between serum erythropoietin levels and renal reversibility in patients with renal impairment from multiple Myeloma [J]. Cancer Med, 2020, 9(12): 4460-4466.

[24] YOU H, JIN S, WU C, et al. The independent adverse prognostic significance of 1q21 gain/amplification in newly diagnosed multiple Myeloma patients [J]. Front Oncol, 2022, 12(1): 938392.

(收稿日期: 2022-11-17 修回日期: 2023-06-20)