

# 初诊多发性骨髓瘤患者外周血淋巴细胞绝对值/单核细胞绝对值比值在预测临床预后的价值研究

张蓉<sup>1</sup>,李国辉<sup>2</sup>,刘小五<sup>1</sup>,刘赞<sup>1</sup>,徐静<sup>1</sup>,王丽萍<sup>1</sup>,梁英民<sup>1</sup>

(1. 西安高新医院血液科,西安 710065;2. 空军军医大学唐都医院血液科,西安 710038)

**摘要:**目的 探讨淋巴细胞绝对计数 (absolute lymphocyte count, ALC) 和单核细胞绝对计数 (absolute monocyte count, AMC) 比值 (ALC/AMC) 在预测初诊多发性骨髓瘤 (multiple myeloma, MM) 患者临床预后中的价值。方法 选取372例初发MM患者为研究对象,收集患者入院时的一般资料,比较患者五年总生存期 (overall survival, OS) 和无进展生存期 (progression-free survival, PFS) 率及分析其危险因素。结果 ALC/AMC的阈值为3.6, ALC/AMC $\geq$ 3.6和 ALC/AMC $<$ 3.6患者的年龄、 $\beta_2$ 微球蛋白、血红蛋白、髓外疾病、ISS分期、del(17p), t(4;14)和二倍体差异均有统计学意义 ( $t=3.247, 6.097, 8.236, \chi^2=9.147, 10.618, 5.913, 5.239, 6.190$ , 均  $P<0.05$ )。ALC/AMC $\geq$ 3.6和 ALC/AMC $<$ 3.6患者五年OS和PFS率之间差异有统计学意义,且 ALC/AMC $\geq$ 3.6的患者高于 ALC/AMC $<$ 3.6患者 ( $P<0.001$ )。ALC/AMC $<$ 3.6是预测MM患者五年OS和PFS率降低的独立危险因素。结论 外周血 ALC/AMC的降低能有效预测初发MM患者的总体生存率和无进展生存率。

**关键词:**多发性骨髓瘤;淋巴细胞绝对计数;单核细胞绝对计数;总体生存;无进展生存

中图分类号:R733.3;R730.43 文献标志码:A 文章编号:1671-7414(2020)01-101-04

doi:10.3969/j.issn.1671-7414.2020.01.027

## Value of Peripheral Blood Lymphocyte Absolute Value/Monocyte Absolute Value Ratio in Predicting Clinical Prognosis of Newly Diagnosed Multiple Myeloma Patients

ZHANG Rong<sup>1</sup>, LI Guo-hui<sup>2</sup>, LIU Xiao-wu<sup>1</sup>, LIU Zan<sup>1</sup>, XU Jing<sup>1</sup>, WANG Li-ping<sup>1</sup>, LIANG Ying-min<sup>1</sup>

(1. Department of Blood, Xi'an High Tech Hospital, Xi'an 710065, China;

2. Department of Blood, Tangdu Hospital of Air Force Military Medical University, Xi'an 710038, China)

**Abstract: Objective** To investigate the value of absolute lymphocyte count (ALC) and absolute monocyte count (AMC) ratio (ALC/AMC) in patients with newly diagnosed multiple myeloma (MM). **Methods** A total of 372 patients with newly diagnosed MM were selected as research objects, and the general data of patients upon admission were collected to compare the five-year OS and PFS rates of patients and analyzed their risk factors. **Results** The threshold value of ALC/AMC was 3.6. There existed significant differences in age, beta 2 microglobulin, hemoglobin, extramedullary diseases, ISS stages, del(17p), t(4;14) and diploid among ALC/AMC $\geq$ 3.6 and ALC/AMC $<$ 3.6 patients ( $t=3.247, 6.097, 8.236, \chi^2=9.147, 10.618, 5.913, 5.239, 6.190$ , all  $P<0.05$ ). There were statistically significant differences between ALC/AMC $\geq$ 3.6 and ALC/AMC $<$ 3.6 overall survival (OS) and progress free survival (PFS) rates and ALC/AMC $\geq$ 3.6 patients were higher than ALC/AMC $<$ 3.6 ( $P<0.001$ ). ALC/AMC $<$ 3.6 was an independent risk factor for predicting 5-year decrease in OS and PFS rates in MM patients. **Conclusion** The reduction of peripheral blood ALC to AMC ratio can effectively predict the OS and PFS rates of patients with newly diagnosed MM.

**Keywords:** multiple myeloma (MM); absolute lymphocyte count (ALC); absolute monocyte count (AMC); overall survival (OS); progress free survival (PFS)

多发性骨髓瘤 (multiple myeloma, MM) 是一种高 骨骼症状、免疫力下降和贫血等。目前临床上对 MM 度恶性浆细胞疾病,其主要的临床表现是高钙血症、 的治疗虽然出现了许多新的方案,但患者的预后仍

基金项目:陕西省卫生计生科研基金项目(2016D062)。

作者简介:张蓉(1968-),女,硕士,副主任医师,研究方向:白血病、淋巴瘤, E-mail: xizhangr@163.com。

通讯作者:梁英民(1957-),男,硕士,主任医师,研究方向:血液病临床科研与教学, E-mail: liangym@fmmu.edu.cn。

不理想且易复发<sup>[1]</sup>。硼替佐米和来那度胺等可对MM发挥直接杀伤和免疫调节作用,但是由于MM患者常处于免疫缺陷和逃避状态,因此其治疗效果存在局限性<sup>[2-3]</sup>。基于此,MM患者的免疫状态对确定治疗方案和延长期生存具有重要的指导意义。但是目前临床上仍缺乏有效的免疫标志物以反映患者的免疫状态并预测临床预后<sup>[4]</sup>。有研究表明外周血中的淋巴细胞绝对计数(absolute lymphocyte count, ALC)和单核细胞绝对计数(absolute monocyte count, AMC)的比值在初诊MM患者中可作为有效的血液标志物来反映患者的免疫状态<sup>[5]</sup>,但其对MM患者的远期预后价值尚不明确。

本研究主要围绕ALC和AMC的比值(ALC/AMC)在预测MM患者总体生存(overall survival, OS)率和无进展生存(progress free survival, PFS)率中的价值。具体报道如下。

## 1 材料与方法

1.1 研究对象 选取2008年1月~2016年12月西安高新医院收治的372例MM患者为研究对象,收集治疗前的全部临床资料和各项检查结果。纳入标准:(1)初次诊断为MM;(2)诊断标准符合中国医师协会血液科医师分会制定的《中国多发性骨髓瘤诊治指南(2015年修订)》<sup>[6]</sup>;(3)无免疫药物治疗史;(4)完整的随访资料。排除标准:(1)复发性MM;(2)有确诊前化疗史;(3)并发自身免疫或炎症相关疾病;(4)随访资料不详或失访患者。研究对象年龄在30~92岁;平均年龄为66.2±15.0岁;男性196例,女性176例;257例为IgG型,83例为

IgA型,32例为轻链型。

1.2 方法 所有患者均在入院时采集一般资料,包括年龄、性别、血细胞、肝肾功能、外周血象、骨髓象、基因学检测结果和国际分期系统(International staging system, ISS)分期等。患者出院后通过门诊和电话随访进行跟踪,随访截止时间是2018年6月,中位随访时间为37.5个月。OS定义为首次发病至死亡或末次随访的时间,PFS定义为发病至疾病进展或死亡的时间。在随访期内共有101例患者死亡。

所有患者均在入院时采集静脉血,采用血液全自动分析仪进行分类计数。所有指标检测方法均为标准的实验室检测方法。

1.3 统计学分析 本研究采用SPSS 23.0软件进行统计学分析。计量资料以均数±标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示,组间比较采用 $t$ 检验;计数资料以例数和%表示,组间比较采用卡方( $\chi^2$ )检验。通过Kaplan-Meier生存曲线分析MM患者的生存率,并以log-rank检验比较生存率差异;通过多因素Cox风险模型分析影响MM患者OS和PFS率的独立危险因素。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

2.1 ALC/AMC 阈值分布情况 ALC临界值为 $1.461 \times 10^9/L$ , AMC临界值为 $0.412 \times 10^9/L$ , ALC/AMC比值的中位数为3.9。将ALC/AMC比值在2.9~4.3范围内进行分组差异分析,确定ALC/AMC的阈值为3.6,其中ALC/AMC $\geq 3.6$ 的患者共236例(占63.4%), ALC/AMC $< 3.6$ 的患者共136例(占36.6%)。

表1 ALC/AMC $\geq 3.6$ 和ALC/AMC $< 3.6$ 患者的一般资料比较

类别	ALC/AMC $\geq 3.6$ ( $n=236$ )	ALC/AMC $< 3.6$ ( $n=136$ )	$\chi^2/t$	$P$
年龄( $\bar{x} \pm s$ , 岁)	63.2 ± 16.4	68.7 ± 14.5	3.247	0.001
性别( $n/\%$ )				
男	121/51.3	75/55.1	0.520	0.471
女	115/48.7	61/44.9		
分型( $n/\%$ )				
IgG	163/69.1	94/69.1	0.322	0.851
IgA	54/22.9	29/21.3		
轻链	19/8.0	13/9.6		
$\beta_2$ 微球蛋白( $\bar{x} \pm s$ , mg/L)	3.1 ± 1.6	4.2 ± 1.8	6.097	<0.001
血红蛋白( $\bar{x} \pm s$ , g/L)	128 ± 34	101 ± 23	8.236	<0.001
血肌酐( $\bar{x} \pm s$ , mg/dl)	1.67 ± 0.48	1.76 ± 0.54	1.663	0.097
髓外疾病( $n/\%$ )	1/0.4	7/5.1	9.147	0.002
ISS分期( $n/\%$ )				
I期	66/28.0	31/22.8		
II期	117/49.6	53/39.0	10.618	0.005
III期	53/22.5	52/38.2		
染色体检测( $n/\%$ )				
del(17p)	5/5.0 <sup>a</sup>	12/16.0 <sup>b</sup>	5.913	0.015
t(4;14)	11/11.0 <sup>a</sup>	18/24.0 <sup>b</sup>	5.239	0.022
t(11;14)	25/25.0 <sup>a</sup>	15/20.0 <sup>b</sup>	0.608	0.436
二倍体	59/59.0 <sup>a</sup>	30/40.0 <sup>b</sup>	6.190	0.013

注:a表示100例ALC/AMC $\geq 3.6$ 患者参与染色体检测;b表示75例ALC/AMC $< 3.6$ 患者参与染色体检测。

2.2 ALC/AMC $\geq$ 3.6 和 ALC/AMC <3.6 患者的一般资料比较 见表1。ALC/AMC $\geq$ 3.6 和 ALC/AMC <3.6 患者的年龄、 $\beta_2$  微球蛋白、血红蛋白、髓外疾病、ISS 分期、del (17p), t (4;14) 和二倍体差异均有统计学意义(均  $P < 0.05$ ), 两组患者的性别、分型、肌酐水平和 t (11; 14) 差异无统计学意义 ( $P < 0.05$ )。

2.3 ALC/AMC $\geq$ 3.6 和 ALC/AMC <3.6 患者五年 OS 率的比较 ALC/AMC $\geq$ 3.6 患者的五年 OS 率为 83.1%, ALC/AMC <3.6 患者的五年 OS 率为 55.1%, 两组比较差异有统计学意义 ( $P < 0.001$ )。

2.4 ALC/AMC $\geq$ 3.6 和 ALC/AMC <3.6 患者五年 PFS 率比较 ALC/AMC $\geq$ 3.6 患者的五年 PFS 率为 75.0%, ALC/AMC <3.6 患者的五年 PFS 率为 33.1%, 两组比较差异有统计学意义 ( $P < 0.001$ )。

2.5 影响 OS 率的单因素和多因素 Cox 分析 见表2。单因素和多因素 Cox 风险模型分析表明 ALC/AMC <3.6 是预测 MM 患者五年 OS 率降低的独立危险因素 ( $P < 0.001$ )。

2.6 影响 PFS 率的单因素和多因素 Cox 分析 见表3。单因素和多因素 Cox 风险模型分析表明 ALC/

AMC <3.6 是预测 MM 患者五年 PFS 率降低的独立危险因素 ( $P < 0.001$ , 表3)。

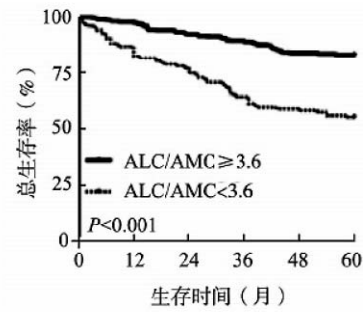


图1 ALC/AMC $\geq$ 3.6 和 ALC/AMC <3.6 患者五年 OS 率的比较

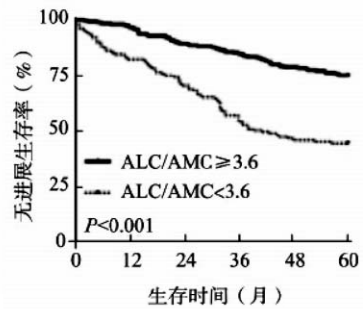


图2 ALC/AMC $\geq$ 3.6 和 ALC/AMC <3.6 患者五年 PFS 率比较

表2 影响 OS 率的单因素和多因素 Cox 分析

因素	单因素分析		多因素 Cox 分析	
	HR(95% CI)	P	HR(95% CI)	P
年龄 $\geq$ 65(岁)	1.036(1.028 ~ 1.049)	<0.001	1.004(0.942 ~ 1.102)	0.921
ALC/AMC <3.6	3.273(2.473 ~ 6.831)	<0.001	3.192(2.562 ~ 6.733)	<0.001
血红蛋白 <100(g/L)	1.432(0.764 ~ 2.421)	0.222	-	-
$\beta_2$ 微球蛋白 >3.5(mg/L)	1.294(0.874 ~ 1.542)	0.075	-	-
IgG 亚型	1.233(0.641 ~ 2.016)	0.474	-	-
二倍体基因	0.723(0.506 ~ 0.910)	0.030	0.832(0.697 ~ 1.024)	0.063

表3 影响 PFS 率的单因素和多因素 Cox 分析

因素	单因素分析		多因素 Cox 分析	
	HR(95% CI)	P	HR(95% CI)	P
年龄 $\geq$ 65(岁)	1.152(1.062 ~ 1.219)	<0.001	1.021(0.894 ~ 1.112)	0.709
ALC/AMC <3.6	4.232(2.982 ~ 8.421)	<0.001	4.133(3.210 ~ 7.421)	<0.001
血红蛋白 <100(g/L)	1.234(1.109 ~ 1.564)	0.017	1.148(0.778 ~ 1.440)	0.380
$\beta_2$ 微球蛋白 >3.5(mg/L)	1.021(0.762 ~ 1.231)	0.865	-	-
IgG 亚型	0.876(0.764 ~ 1.049)	0.279	-	-
二倍体基因	0.793(0.672 ~ 0.984)	0.017	0.988(0.764 ~ 1.592)	0.949

### 3 讨论

根据文献报道,外周血 ALC 是与肿瘤临床预后相关的一种免疫标志物,其仅在非健康状态下出现

波动。针对老年男性的一项纵向研究结果表明,ALC 的降低与三年死亡率增加有关<sup>[7]</sup>。因此说明 ALC 能对机体的免疫功能和健康状态提供重要的参考。

Song 等<sup>[7]</sup>针对 MM 患者硼替佐米靶向治疗的回顾性研究表明,硼替佐米治疗前较高水平的 ALC 与 MM 患者的 OS 延长有关。而在接受自体干细胞移植的 MM 患者中,自体干细胞移植前较高水平的 ALC 和移植后早期升高的 ALC 是促进 MM 患者 OS 率延长的独立预后因素<sup>[8-9]</sup>。

为了综合反映 MM 患者的免疫抑制状态,并据此有效预测患者的远期预后,本研究探讨初诊 MM 患者外周血淋巴细胞绝对值/单核细胞绝对值比值在预测临床预后的价值。结果显示 ALC/AMC $\geq$ 3.6 和 ALC/AMC $<$ 3.6 患者的五年 OS 和 PFS 率差异有统计学意义( $P < 0.001$ )且 ALC/AMC $\geq$ 3.6 患者高于 ALC/AMC $<$ 3.6 患者。同时通过 Cox 风险比例模型进一步证实,基线水平的 ALC/AMC $<$ 3.6 是 MM 患者 OS 和 PFS 率降低的独立危险因素,提示 ALC/AMC 在有效评估 MM 患者的免疫状态,预测 MM 患者的远期生存方面具有重要的临床指导价值。

随着肿瘤免疫治疗时代的不断深入,寻找有效评估患者免疫状态的免疫标志物具有重要的临床意义,有助于评估患者的整体免疫抑制程度、预测免疫治疗的疗效以及减少不良反应的发生等<sup>[10-12]</sup>。本研究结果显示,外周血中的 ALC/AMC 是一种易于检测的生物学标志物,可用于有效反映 MM 患者的基线免疫状态并对患者的预后风险进行分层,指导 MM 患者的临床治疗,寻找潜在的有效免疫或靶向治疗方法。

#### 参考文献:

- [1] 陈文明. 复发难治性多发性骨髓瘤治疗进展[J]. 中国实用内科杂志, 2016, 36(2):116-120.  
CHEN Wenming. Treatment of relapsed and refractory multiple myeloma[J]. Chinese Journal of Practical Internal Medicine, 2016, 36(2):116-120.
- [2] HOYOS V, BORRELLO I. The immunotherapy era of myeloma: monoclonal antibodies, vaccines and adoptive T cell therapies[J]. Blood, 2016, 128(13):1679-1687.
- [3] 常子维, 朱华峰, 冯苗娟, 等. 160 例多发性骨髓瘤患者免疫表型特征及其临床意义[J]. 现代生物医学进展, 2016, 16(26):5179-5183, 5148.  
CHANG Ziwei, ZHU Huafeng, FENG Miaojuan, et al. Immunophenotype Characteristics in 160 cases of patients with multiple myeloma and their clinical significance[J]. Progress in Modern Biomedicine, 2016, 16(26):5179-5183, 5148.
- [4] RODRIGUEZ-OTERO P, PAIVA B, ENGELHARDT M, et al. Is immunotherapy here to stay in multiple myeloma? [J]. Haematologica, 2017, 102(3):423-432.
- [5] 许彭鹏, 钱樱, 陈秋生, 等. 外周血淋巴与单核细胞绝对计数比值在滤泡性淋巴瘤中的预后意义[J]. 中国癌症杂志, 2016, 26(10):861-865.  
XU Pengpeng, QIAN Ying, CHEN Qiusheng, et al. The prognostic significance of peripheral blood ALC/AMC in follicular lymphoma patients treated with R-CHOP-like chemotherapy[J]. China Oncology, 2016, 26(10):861-865.
- [6] BENDER B S, NAGEL J E, ADLER W H, et al. ABSOLUTE peripheral blood lymphocyte count and subsequent mortality of elderly men. The baltimore longitudinal study of aging[J]. J Am Geriatr Soc, 1986, 34(9):649-654.
- [7] SONG M K, CHUNG J S, JOO Y D, et al. Clinical value of absolute lymphocyte counts before bortezomib-dexamethasone therapy in relapsed multiple myeloma patients[J]. Acta Haematol, 2010, 124(1):34-39.
- [8] JIMENEZ-ZEPEDA V H, REECE D E, 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.
- [9] MASUCCI G V, CESANO A, HAWTIN R, et al. Validation of biomarkers to predict response to immunotherapy in cancer: Volume I - pre-analytical and analytical validation[J]. J Immunother Cancer, 2016, 4:76.
- [10] 刘玉霞, 胡国瑜, 袁朝晖, 等. CD269 和 CD317 在多发性骨髓瘤中的表达及临床意义[J]. 现代检验医学杂志, 2018, 33(2):58-61.  
LIU Yuxia, HU Guoyu, YUAN Chaohui, et al. Expression of CD269 and CD317 in mutiple myeloma and its clinical significance[J]. J Mod Lab Med, 2018, 33(2):58-61.
- [11] 盘国雄, 谭才燕, 何嘉颖, 等. 多发性骨髓瘤患者血清中 lncRNA PCAT-1 的表达水平与临床预后研究[J]. 现代检验医学杂志, 2018, 33(1):72-76.  
PAN Guoxiong, TAN Caiyan, HE Jiaying, et al. Serum LncRNA PCAT-1 expression level of patients with mutiple myeloma and clinical value [J]. J Mod Lab Med, 2018, 33(1):72-76.
- [12] 谭奎, 沈婵娟, 张玲, 等. 多发性骨髓瘤患者骨髓 CD269 和 CD317 基因的差异性表达研究[J]. 现代检验医学杂志, 2017, 32(6):64-66.  
TAN Kui, SHEN Chanjuan, ZHANG Ling, et al. Differential expression of CD269 and CD317 genes in bone marrow of patients with mutiple myeloma [J]. J Mod Lab Med, 2017, 32(6):64-66.

收稿日期:2019-08-14

修稿日期:2019-09-03