

CAR、LMR 与多发性骨髓瘤免疫功能及预后的关联

韩佳¹, 庄天婵¹, 张宁²

1. 南阳医学高等专科学校第一附属医院血液内科二病区, 南阳 473000; 2. 商丘市第一人民医院血液内科, 商丘 476000

摘要 目的 分析 C-反应蛋白/血清白蛋白 (CAR)、淋巴细胞/单核细胞 (LMR) 与多发性骨髓瘤 (MM) 患者免疫功能及预后的关联。方法 选取 115 例 MM 患者, 所有患者均实施 VAD 标准化疗, 分析 CAR、LMR 与免疫指标的相关性及对 MM 患者不良预后的预测效能。结果 治疗后, 115 例 MM 患者的 CAR、CD8⁺ 水平均低于治疗前, LMR、CD3⁺、CD4⁺ 的水平及 CD4⁺/CD8⁺ 均高于治疗前, 差异具有统计学意义 ($P < 0.05$); CAR 与 CD3⁺、CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺ 均呈负相关, 而与 CD8⁺ 均呈正相关 ($P < 0.05$); LMR 与 CD3⁺、CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺ 呈正相关, 而与 CD8⁺ 呈负相关 ($P < 0.05$)。随访结束时, 115 例 MM 患者的存活率为 84.35% (97/115), 死亡组的 CAR 高于生存组, LMR 低于生存组, 差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。CAR、LMR 联合检测对 MM 患者不良预后的预测灵敏度、特异度均高于 CAR 单独检测及 LMR 单独检测。结论 CAR 会随着 MM 患者免疫功能下降而不断升高, LMR 会随着免疫功能下降而不断降低, 联合检测 CAR、LMR 能实现对 MM 患者一线化疗后不良预后的早期预测。

关键词: 多发性骨髓瘤; C-反应蛋白/血清白蛋白; 淋巴细胞/单核细胞; 免疫功能; 预后情况

中图分类号: R55

文献标识码: A

文章编号: 1008-2409(2025)01-0070-06

Correlation between CAR, LMR and immune function and prognosis in multiple myeloma

HAN Jia¹, ZHUANG Tianchan¹, ZHANG Ning²

1. Department of the Second Ward of Hematology, the First Affiliated Hospital of Nanyang Medical College, Nanyang 473000, China; 2. Department of Hematology, the First Hospital of Shangqiu, Shangqiu 476000, China

Abstract Objective To analyze the association between C-reactive protein/serum albumin (CAR), lymphocyte/monocyte (LMR) and immune function and prognosis in the patients with multiple myeloma (MM). **Methods** 115 MM patients were selected and received VAD standard chemotherapy, and the

基金项目: 河南省医学科技攻关项目 (LHGJ2022012302)。

第一作者: 韩佳, 本科, 护师, 研究方向为白血病, hanjiaw2@sina.com。

correlation between CAR, LMR, and immune indicators was analyzed, as well as their predictive power for poor prognosis in MM patients was analyzed. **Results** After treatment, CAR and CD8⁺ levels in 115 MM patients were lower than those before treatment, while LMR, CD3⁺, CD4⁺, and CD4⁺/CD8⁺ levels were higher than those before treatment, showing a statistically significant difference ($P < 0.05$). CAR was negatively correlated with the levels of CD3⁺, CD4⁺, CD4⁺/CD8⁺, and was positively correlated with the levels of CD8⁺ ($P < 0.05$). LMR was positively correlated with the levels of CD3⁺, CD4⁺, CD4⁺/CD8⁺, and was negatively correlated with the levels of CD8⁺ ($P < 0.05$). As of the end of follow-up, the survival rate of 115 MM patients was 84.35% (97/115). The CAR in the death group was higher than that in the survival group, and the LMR in the death group was lower than that in the survival group ($P < 0.05$). Through ROC curve validation, the combined detection of CAR and LMR showed higher sensitivity and specificity in predicting poor prognosis in MM patients compared to CAR and LMR detection alone. **Conclusion** CAR will continue to increase with the decline of immune function in MM patients, while LMR will continue to decrease with the decline of immune function. Combined detection of CAR and LMR achieves early prediction of poor prognosis in MM patients after first-line chemotherapy.

Keywords: multiple myeloma; C-reactive protein/serum albumin; lymphocytes/monocytes; immunity; prognostic situation

多发性骨髓瘤(multiple myeloma, MM)为一种浆细胞恶性增生性疾病,此类患者骨髓内浆细胞可像肿瘤细胞一样无限制生长,多数患者发病后可因伴有单克隆免疫球蛋白分泌表现而出现多组织损伤或器官功能衰竭。MM多见于老年群体,男性发病风险较女性更高,但目前我国尚无关于此病确切的流行病学调查资料^[1]。目前,临床尚未明确MM的具体发病原因,但有证据显示,其发病可能与机体分子细胞遗传异常相关,而且性别、年龄、种族、职业环境、生活方式、电离辐射、抗原刺激、自身免疫性疾病等均可能为诱发此病的危险因素。MM的症状多样,但其经典四联征主要包括肾功能不全、血钙升高、贫血及骨痛,部分患者病情进展后还会出现感觉异常、发热、肝脾及淋巴结肿大等表现^[2-3]。化疗为MM患者的重要治疗方法,含长春新碱、多柔比星和地塞米松在内的VAD方案为其常见化疗方案,而且其治疗效果也已得到相关研究证实^[4]。近年,关于MM的治疗策略较以往已取得明显进展,但目前临床提出的治疗方法均无法彻底治愈此病,部分患者经系统治疗后仍可能发生不良预后。MM是一种免疫系统疾病,其发病原因与机体慢性炎症也有密切相关,C-反应蛋白/血清白蛋白(CAR)、淋巴细胞/单

核细胞(LMR)均为临床常见的炎症及免疫相关指标,二者可通过调节机体炎症反应及免疫功能而参与多种疾病的发生、发展^[5-7]。为进一步实现对MM不良预后的早期预测,本次研究旨在分析CAR、LMR与MM患者免疫功能及预后的关联。

1 资料与方法

1.1 一般资料

从南阳医学高等专科学校第一附属医院病例信息库内抽取2022年1月至2023年1月115例MM患者作为研究对象。生存组男50例、女47例;年龄45~65岁,平均(55.24±5.14)岁;病程2~5年,平均(3.52±0.31)年;体质指数(BMI)20~25 kg/m²,平均(22.51±5.16) kg/m²;60例患者的Durie-Salmon分期为Ⅱ期、37例为Ⅲ期。死亡组男10例、女8例;年龄47~63岁,平均(55.36±5.02)岁;病程3~4年,平均(3.47±0.28)年;BMI 21~24 kg/m²,平均(22.37±5.22) kg/m²;9例患者的Durie-Salmon分期为Ⅱ期、9例为Ⅲ期。两组一般资料无统计学差异($P > 0.05$),具有可比性。本次研究已获得南阳医学高等专科学校第一附属医院医学伦理委员会批准(文号:NY1202-2024)。患者本人已知悉研究内容,同意获

取并公开既往临床资料。

纳入标准:①诊断为 MM^[8];②入院时 Durie-Salmon 分期为 II 期或者 III 期;③入院时卡氏功能状态评分(KPS)^[9]≥70 分,预计得分可保持一年及以上;④符合 VAD 一线化疗指征,且自愿接受相关治疗;⑤临床资料完整可供查阅。

排除标准:①伴有其他血液性疾病或肿瘤;②经实验室检查确认心肺、肝肾功能损伤;③已知对本研究所用药物有过敏史,或因不耐受而拒绝接受化疗;④临床资料缺失。

1.2 治疗方法

所有患者均实施 VAD 一线化疗。化疗药物包括长春新碱注射液(广东岭南制药有限公司,国药准字:H20065857)、盐酸多柔比星注射液(上海复旦张江生物医药股份有限公司,国药准字:H20084432)以及地塞米松磷酸钠注射液(国药集团容生制药有限公司,国药准字:H41020035)。于第 1 天至第 4 天,取 0.4 mg 长春新碱加入至 500 mL 浓度为 5% 的葡萄糖溶液中避光经静脉滴注,每次持续滴注 8 h,每日用药 1 次;于第 1 天至第 4 天,取 10 mg 多柔比星加入至 40 mL 的氯化钠注射液中经静脉滴注,持续滴注 12 h,每次用药 1 次;于第 1 天~第 4 天、第 9 天~第 12 天、第 17 天~第 20 天,分别取 40 mg 地塞米松加入至 250 mL 浓度为 5% 的葡萄糖溶液中经静脉滴注,每日用药 1 次,用药 4 d 后需停药 4 d,28 d 为一个疗程,连续治疗 3 个疗程后开展为期 1 年的随访。

1.3 指标检测

以入组患者清晨空腹时的 5 mL 肘静脉血为检测样本,在血液样本中加入 EDTA 抗凝剂作抗凝处理后,以 3 000 r/min 的速度离心 3 min 后取上层清液备用,采用 Elx 800TS 酶标仪(购自美国伯腾仪器

有限公司,国械注进:20192220616)实施酶联免疫吸附试验(ELISA)检测 CAR、LMR 以及 CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺、CD4⁺/CD8⁺等免疫指标,检测时间为化疗开始前 1 d、化疗结束后第 1 天。ELISA 检测步骤如下:①将 5 mL 血液样本分别滴入酶标仪的空白孔、标准孔及待测样品孔后稀释酶标包被板的标准品抗体,并将其加样至酶标板孔底部;②应用封板膜将酶标板封板后需先在 37 ℃ 环境下孵育 0.5 h,孵育完成后稀释浓缩洗涤液,将封板膜揭掉并对样本进行洗涤后,弃去液体并甩干;③之后,于样本中加入洗涤液后静置 30 s 弃去,以此循环 5 次后拍干样品,并在除空白孔外其余每孔分别加入酶标试剂,并按照步骤②对样本进行孵育、洗涤,完成后即可在每孔加入显色剂并摇匀,待其在 37 ℃ 避光环境下显色 15 min 后分别加入终止液,并于 450 nm 波长下测量每孔的吸光度。

1.4 统计学方法

数据采用 SPSS 22.0 软件处理,计数资料以样本量 n 、样本量占比(%)表示,采用 χ^2 检验;计量资料以($\bar{x} \pm s$)表示,采用 t 检验。 $P < 0.05$ 表示差异具有统计学意义。经 Pearson 相关性系数检验 CAR、LMR 与免疫指标的相关性,当 $P < 0.05$ 表示二者具有相关性, $r < 0$ 表示呈负相关, $0 < r < 1$ 表示呈正相关,当 $AUC > 0.85$ 时认为有较高预测效能。

2 结果

2.1 治疗前后 CAR、LMR 及免疫指标比较

一线化疗结束后,115 例 MM 患者的 CAR、CD8⁺ 水平均低于治疗前,LMR、CD3⁺、CD4⁺ 的水平及 CD4⁺/CD8⁺ 均高于治疗前($P < 0.05$),结果如表 1 所示。

表 1 治疗前后的 CAR、LMR 及免疫指标比较

时间	n /例	CAR	LMR	CD3 ⁺ /%	CD4 ⁺ /%	CD8 ⁺ /%	CD4 ⁺ /CD8 ⁺
治疗前	115	0.92±0.14	2.33±0.25	41.15±10.23	21.16±5.41	55.49±10.36	0.62±0.15
治疗后	115	0.52±0.11	4.25±1.33	62.44±10.29	33.29±5.18	37.23±5.16	1.14±0.25
t		24.092	15.215	15.735	17.367	16.919	19.127
P		<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05

2.2 CAR、LMR 与免疫指标的相关性分析

经 Pearson 相关性系数检验, CAR 与 CD3⁺、CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺ 均呈负相关, 与 CD8⁺ 呈正相关 ($P < 0.05$); LMR 与 CD3⁺、CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺ 均呈正相关, 与 CD8⁺ 呈负相关 ($P < 0.05$), 结果如表 2 所示。

表 2 CAR、LMR 与免疫指标的相关性分析

免疫指标	CAR		LMR	
	<i>r</i>	<i>P</i>	<i>r</i>	<i>P</i>
CD3 ⁺	-0.249	<0.05	0.351	<0.05
CD4 ⁺	-0.251	<0.05	0.352	<0.05
CD8 ⁺	0.352	<0.05	-0.247	<0.05
CD4 ⁺ /CD8 ⁺	-0.248	<0.05	0.350	<0.05

2.3 不同预后患者的 CAR、LMR 比较

随访结束时, 115 例 MM 患者的存活率为 84.35% (97/115); 死亡组的 CAR 高于生存组, LMR 低于生存组 ($P < 0.05$), 结果如表 3 所示。

表 3 不同预后患者的 CAR、LMR 比较

组别	<i>n</i> /例	CAR	LMR
死亡组	18	0.57±0.14	3.57±0.25
生存组	97	0.41±0.11	4.42±1.33
<i>t</i>		5.421	2.693
<i>P</i>		<0.05	<0.05

2.4 CAR、LMR 对 MM 不良预后的预测效能

经 ROC 曲线验证, CAR、LMR 联合检测对 MM 患者不良预后的预测灵敏度、特异度均高于 CAR 单独检测及 LMR 单独检测, 结果如表 4 所示。

表 4 CAR、LMR 对 MM 不良预后的预测效能

项目	灵敏度/%	特异度/%	AUC	截断值	<i>P</i>
CAR	81.12	79.63	0.859 (95%CI: 0.802~0.905)	0.49	<0.05
LMR	80.25	75.44	0.857 (95%CI: 0.804~0.907)	3.99	<0.05
联合检测	84.43	82.25	0.864 (95%CI: 0.811~0.897)	—	<0.05

3 讨论

MM 是一种浆细胞恶性增殖性疾病, 此病多见于老年男性群体, 其发病原因较为复杂, 且不同患者的预后水平差异较大。针对此类患者, 临床多以 VAD 化疗为主要治疗措施^[10]。目前, VAD 治疗 MM 的效果已得到相关研究证实, 但此病目前仍无法彻底治愈, 部分患者经系统治疗后仍可能发生多种不良预后^[11]。如何实现对 MM 患者不良预后的早期识别仍是目前临床研究的重要课题。相关研究^[12]表明, MM 是一种免疫系统疾病, 其发病原因与机体慢性感染、慢性炎症所致免疫功能紊乱密切相关, 动态评估患者免疫功能或可实现对其病情进展及预后的早期预测。T 淋巴细胞亚群 CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺、CD4⁺/CD8⁺ 均为临床常见的免疫指标, 其表达水平会随着机体免疫状态变化而不断改变。但上述指标

在其他免疫性疾病或感染性疾病中也可能发生明显改变, 依据上述指标评估 MM 患者病情转归的敏感度高, 但特异度较低^[13-14]。

本研究结果显示, 115 例患者治疗后的 CAR、CD8⁺ 水平均低于治疗前, LMR、CD3⁺、CD4⁺ 水平及 CD4⁺/CD8⁺ 均高于治疗前, 提示经 VAD 治疗后, MM 患者的炎症反应及免疫功能均得到改善。VAD 化疗方案中所用化疗药物包括长春新碱、多柔比星和地塞米松。其中, 长春新碱能通过影响微管蛋白聚合而抑制蛋白质代谢及 RNA 多聚酶活性, 其抗肿瘤机制主要表现在抑制肿瘤细胞 DNA 有丝分裂; 多柔比星可通过嵌入 DNA 双链碱基并形成稳定复合物后, 抑制肿瘤细胞 DNA 复制而促使细胞凋亡。地塞米松则可通过抑制局部炎症反应并增强机体免疫功能而产生一定抗肿瘤效果^[15-16]。本研究通过 Pearson

相关性系数检验发现, CAR 与 CD3⁺、CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺ 均呈负相关, 与 CD8⁺ 均呈正相关; LMR 与 CD3⁺、CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺ 均呈正相关, 与 CD8⁺ 呈负相关, 此项结果初步证实了 CAR、LMR 与 MM 患者免疫功能的相关性。CAR、LMR 为临床常见炎症标志物, 前者主要用于评估机体炎症状态及疾病活动程度, 后者主要用于评估机体免疫功能及炎症状态, 目前二者已被证实在多种肿瘤疾病的发生、发展中具有重要影响, 已被广泛用于肿瘤患者的疾病进展及预后评估。目前, 临床认为 MM 患者的 T 淋巴细胞表达情况多存在异常, 且其相关指标变化与其预后水平也有密切关联^[17]。本研究中, 115 例患者截至随访结束时的存活率为 84.35%, 与生存组相比, 死亡组的 CAR 更低、LMR 更高, 考虑原因可能为 MM 患者的浆细胞异常增殖后会产生大量免疫球蛋白, 当血液中总免疫球蛋白含量明显增加时, 对应的血清白蛋白浓度也会显著下降, 在慢性炎症的反复刺激下, MM 患者血清中 CRP 含量也会明显升高, 此时其对应的 CAR 也会呈高水平表达。此外, MM 患者的浆细胞异常增殖后也会导致机体免疫系统损伤并导致淋巴细胞数减少、单核细胞数增加, MM 患者的 LMR 表达水平较健康人群也会明显升高^[18-19]。本研究结果显示, CAR、LMR 联合检测对 MM 患者不良预后的预测灵敏度、特异度均高于 CAR 单独检测及 LMR 单独检测, 当 CAR 超过 0.49、LMR 低于 3.99 时, 患者更易发生不良预后。达海丽等^[20] 研究结果显示, 预后不良组的 CAR、CD8⁺ 水平均高于预后良好组, LMR、CD3⁺、CD4⁺ 的水平及 CD4⁺/CD8⁺ 均低于预后不良组, 且该学者通过 ROC 曲线验证得知, CAR、LMR 及 T 淋巴细胞亚群对 MM 患者不良预后均有较高预测价值, 但相较于单独检测, 上述指标联合检测的预测灵敏度、特异度均更高, 与本研究结果相似。

4 结 论

CAR 水平越高, LMR 越低, MM 患者越容易发生不良预后, 联合检测 CAR、LMR 能实现对 MM 患者不良预后的早期预测。

参 考 文 献

- [1] 李其辉, 刘彦, 王晶, 等. 新药时代早期复发对新诊断多发性骨髓瘤患者预后的影响及其危险因素分析[J]. 中国实验血液学杂志, 2023, 31(1): 148-153.
- [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] 阿纳尔, 贾国荣. 多发性骨髓瘤中表观遗传学修饰的研究进展[J]. 现代肿瘤医学, 2022, 30(21): 4000-4004.
- [4] YIKILMAZ A Ş, AKINCI S, BAKANAY Ş M, et al. VAD chemotherapy versus bortezomib containing regimens as remission induction for ASCT in multiple myeloma: a single center experience[J]. Int J Hematol Oncol Stem Cell Res, 2020, 14(4): 248-256.
- [5] 陈娟, 石志, 娄慧娟, 等. 系统免疫-炎症指数对初诊多发性骨髓瘤患者预后的评估价值[J]. 临床血液学杂志, 2022, 35(3): 180-186.
- [6] 陈蕊, 张俊勇, 赵琪. 炎症标志物与消化系统恶性肿瘤相关性的研究进展[J]. 泰山医学院学报, 2021, 42(4): 317-320.
- [7] WANG T T, PENG X, QIAO W L, et al. The role of CT in PET/CT for assessing diffuse infiltration of bone marrow in multiple myeloma using the Durie-Salmon PLUS staging system[J]. Mol Clin Oncol, 2020, 13(1): 13-18.
- [8] 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(2015年修订)[J]. 中华内科杂志, 2015, 54(12): 1066-1070.
- [9] SHAMSEDEEN H, PIKE F, GHABRIL M, et al. Karnofsky performance status predicts outcomes in candidates for simultaneous liver-kidney transplant[J]. Clin Transplant, 2021, 35(2): e14190.
- [10] GENTILE M, MORABITO F, MARTINO M, et al. Chemotherapy-based regimens in multiple myeloma in 2020[J]. Panminerva Med, 2021, 63(1): 7-12.
- [11] 徐一方, 韩海心, 杨讯. 不同化疗方案治疗多发性骨髓瘤的疗效及并发感染的对比研究[J]. 实用癌症杂志, 2023, 38(10): 1658-1660.
- [12] 李妙雨, 高娅娅, 高广勋. 影响多发性骨髓瘤预后的分子生物学异常研究进展[J]. 海南医学院学报, 2024, 30(12): 947-951.
- [13] 谭东. 外周血 T 淋巴细胞亚群在不同分期多发性骨髓瘤

- 患者中的表达分析[J].基层医学论坛,2022,26(32):77-79.
- [14] RODRIGUEZ-OTERO P, USMANI S, COHEN A D, et al. International Myeloma Working Group immunotherapy committee consensus guidelines and recommendations for optimal use of T-cell-engaging bispecific antibodies in multiple myeloma[J]. Lancet Oncol, 2024,25(5):e205-e216.
- [15] 尚红利,郭小朋,张文航.PCD、VAD 化疗方案治疗对多发性骨髓瘤患者临床疗效及血清细胞因子的影响[J].四川生理科学杂志,2022,44(8):1385-1387.
- [16] 谢水玲,李海亮.不同剂量地塞米松的 VRD 化疗方案治疗老年多发性骨髓瘤的效果研究[J].中国药物滥用防治杂志,2023,29(11):2010-2014.
- [17] 吴晓菲,孙琼,周芳芳,等.多发性骨髓瘤患者 T 淋巴细胞特征及 HIF-1 α 相关性分析[J].医学研究杂志,2023,52(1):93-98.
- [18] 余笑梅,杨瑛,刘登辉,等.mm 患者外周血 CAR、NLR、T 细胞亚群及 NK 细胞水平及与预后关系的分析[J].临床和实验医学杂志,2023,22(23):2501-2505.
- [19] 张俊霞,段鹏月,杨丽鸽.血清 LMR 预测多发性骨髓瘤化疗联合免疫调节剂治疗价值的价值[J].实用癌症杂志,2023,38(7):1058-1061.
- [20] 达海丽,张旭光,田卫伟,等.血清 CAR LMR T 淋巴细胞亚群与多发性骨髓瘤患者预后的相关性分析[J].河北医学,2024,30(2):234-238.
- [收稿日期:2024-09-30]
- [责任编辑:郭海婷 英文编辑:周寿红]