

网络出版时间:2016-4-19 11:04:48 网络出版地址:http://www.cnki.net/kcms/detail/34.1065.R.20160419.1104.050.html

## 多发性骨髓瘤患者中性粒细胞与淋巴细胞比值与预后的关系

孙磊<sup>1,2,3</sup>,王会平<sup>1,2</sup>,熊术道<sup>1,2</sup>,张翠<sup>1,2</sup>,杨冬冬<sup>1,2</sup>,郭进京<sup>1,2</sup>,翟志敏<sup>1,2</sup>

**摘要** 目的 探讨外周血中性粒细胞与淋巴细胞比值(NLR)在多发性骨髓瘤(MM)患者预后中的价值。方法 以62例初诊MM患者和81例正常者为研究对象,根据血常规结果计算出NLR,比较NLR的差异;并以均值2.61为临界值,将MM患者分为低NLR组(NLR≤2.61)和高NLR组(NLR>2.61),然后分析两组患者在性别、年龄、血红蛋白(Hb)、血清钙(Ca)、血清β<sub>2</sub>微球蛋白(β<sub>2</sub>-MG)、血清白蛋白(ALB)、血清肌酐(Cr)、国际分期标准(ISS)和总体生存期(OS)方面的差异。生存分析采用Kaplan-Meier法和Log-rank检验,危险因素分析采用Cox比例风险回归模型。结果

MM患者NLR水平高于对照者( $t=2.54, P<0.05$ )。与低NLR组相比,高NLR组血清β<sub>2</sub>-MG和Cr偏高、ISS分期偏晚、总体生存期短,差异均有统计学意义( $P<0.05$ )。Cox单因素及多因素分析结果显示,NLR>2.61是影响患者预后的独立危险因素之一( $P<0.05$ )。结论 MM患者外周血NLR升高提示预后不良,是影响预后的一个独立危险因素。**关键词** 多发性骨髓瘤;中性粒细胞与淋巴细胞比值;预后  
中图分类号 R 551.3

文献标志码 A 文章编号 1000-1492(2016)05-0721-04

多发性骨髓瘤(multiple myeloma, MM)是浆细胞恶性克隆性疾病,发病率约占血液系统肿瘤的10%,预后情况不一致,从数天到数年不等。影响预后的因素较多,目前临床应用广泛的有血红蛋白(hemoglobin, Hb)、血清钙离子(calcium serum, Ca)、单克隆异常免疫球蛋白水平、溶骨、血清肌酐(serum creatinine, Cr)、血清β<sub>2</sub>微球蛋白(β<sub>2</sub>-microglobulin, β<sub>2</sub>-MG)、血清白蛋白(albumin, ALB)、浆细胞标记指数和13号染色体部分或全部缺失del等。随着

对MM认识的加深,一些新的预后因素也被不断发现。目前研究<sup>[1-4]</sup>显示,中性粒细胞与淋巴细胞比值(neutrophil to lymphocyte ratio, NLR)与肺癌、胃癌、食管癌和胰腺癌等相关,与MM患者预后关系的研究较少,目前为止仅检索到国外有一篇类似报道<sup>[5]</sup>。该研究通过比较MM患者与正常者NLR的差别,同时分析MM患者NLR与预后因素之间的关系,探讨其在MM患者预后中的意义。

### 1 材料与方法

**1.1 病例资料** 选取2009年1月~2015年6月在安徽医科大学第二附属医院初诊为MM患者共93例,诊断均符合《血液病诊断及疗效标准》,排除严重感染、浆细胞白血病及其它血液系统疾病等对外周血中性粒细胞或淋巴细胞计数影响较大的疾病后,最终有62例初诊患者入组,其中男39例,女23例,年龄33~83岁,中位年龄63.5岁。另选取性别和年龄相匹配的体检健康正常者81例,其中男43例,女38例,年龄30~89岁,中位年龄60岁。

**1.2 方法** 收集确诊为MM患者初次化疗前的Ca、β<sub>2</sub>-MG、ALB、Cr、Hb、中性粒细胞计数(N)和淋巴细胞计数(L)以及对照组的N和L,然后计算NLR。分期采用国际分期标准(ISS)。随访截至2015年6月18日,总体生存期(overall survival, OS)定义为从确诊至死亡或随访结束的时间。

**1.3 统计学处理** 采用SPSS 17.0软件进行分析。其中均值的比较采用 $t$ 检验,计数资料的比较采用 $\chi^2$ 检验,生存率的计算和比较采用Kaplan-Meier法和Log-rank检验,单因素和多因素危险因素分析采用Cox比例风险回归模型。

### 2 结果

**2.1 正常者与MM患者NLR之间的比较** 62例患者NLR均值为2.61,标准差1.98,符合正态分布。81例正常者NLR均值为1.96,标准差0.45,符合正态分布。MM患者的NLR明显高于对照者( $2.61 \pm 1.98$  vs  $1.96 \pm 0.45$ ),差异有统计学意义( $t$

2016-03-04 接收

基金项目:国家自然科学基金项目(编号:81141104);安徽高校省级自然科学研究重大项目(编号:KJ2014Z017)

作者单位:安徽医科大学<sup>1</sup>第二附属医院血液内科、<sup>2</sup>血液病研究中心,合肥 230061

<sup>3</sup>安徽医科大学附属六安医院(六安市人民医院)检验科,六安 237005

作者简介:孙磊,男,硕士研究生;

翟志敏,女,教授,博士生导师,责任作者, E-mail: zzzm889@163.com

= 2.54,  $P < 0.05$ 。

**2.2 MM 患者 NLR 与其它临床指标的关系** 取均值 2.61 为临界值, 将 62 例 MM 患者分为  $NLR > 2.61$  (高 NLR 组) 和  $NLR \leq 2.61$  (低 NLR 组), 其中高 NLR 组 24 例, 低 NLR 组 38 例。两组在 ISS 分期、 $\beta_2$ -MG、Cr 方面的差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ), 与低 NLR 组相比, 高 NLR 组血清  $\beta_2$ -MG 和 Cr 偏高、ISS 分期偏晚、总体生存期短。在性别、年龄、Hb、Ca、ALB 等方面的差异无统计学意义, 见表 1。

表 1 MM 患者 NLR 与其他临床指标的关系 (n)

临床特征	$NLR \leq 2.61$	$NLR > 2.61$	$\chi^2$ 值	P 值
性别			1.055	0.304
男	22	17		
女	16	7		
年龄(岁)			1.062	0.303
$\leq 60$	11	10		
$> 60$	27	14		
分期			4.790	0.029
I / II	18	4		
III	20	20		
Hb(g/L)			0.587	0.444
$< 85$	25	18		
$\geq 85$	13	6		
Ca(mmol/L)			0.003	0.958
$\leq 2.75$	32	20		
$> 2.75$	5	3		
$\beta_2$ -MG(mg/L)			5.224	0.022
$< 5.5$	16	4		
$\geq 5.5$	14	18		
ALB(g/L)			0.972	0.324
$< 35$	31	17		
$\geq 35$	7	7		
Cr( $\mu$ mol/L)			15.852	$< 0.001$
$< 176.8$	32	9		
$\geq 176.8$	6	15		

**2.3 MM 患者 NLR 与生存期的关系** 低 NLR 组中位生存时间为 1 083 d, 高 NLR 组中位生存时间为 260 d, 高 NLR 组总体生存期更短, 差异有统计学意义 ( $\chi^2 = 9.462, P < 0.05$ )。见图 1。

**2.4 危险因素分析** 利于 Cox 比例风险回归模型, 将 62 例 MM 患者进行单因素危险因素分析, 结果表明  $NLR > 2.61$ 、Ca、 $\beta_2$ -MG、Cr 升高是 MM 患者预后不良的危险因素 ( $P < 0.05$ ), 见表 2。进一步多因素分析表明  $NLR > 2.61$  和 Cr 升高是影响 MM 患者预后的独立危险因素 ( $P < 0.05$ ), 见表 3。

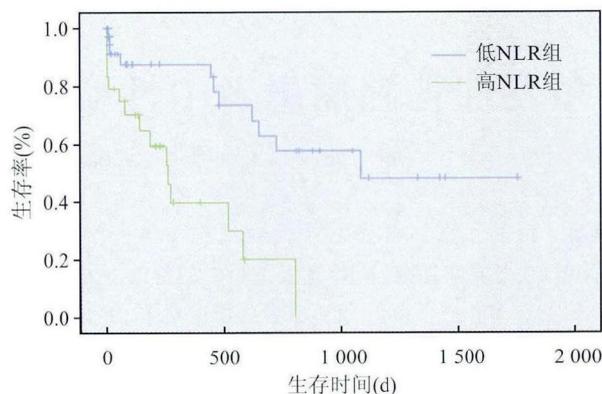


图 1 高 NLR 组与低 NLR 组患者的总体生存曲线

表 2 MM 患者单因素分析

因素	回归系数	Wald $\chi^2$	RR(95% CI)	P 值
性别(男)	1.484	1.746	2.065(0.704 ~ 6.055)	0.186
年龄 $> 60$ 岁	0.022	1.114	1.023(0.981 ~ 1.066)	0.291
$NLR > 2.61$	1.484	11.620	4.409(1.879 ~ 10.843)	0.001
Hb	-0.014	1.990	0.986(0.966 ~ 1.006)	0.158
Ca	0.706	4.193	2.026(1.031 ~ 3.981)	0.041
$\beta_2$ -MG	0.028	8.937	1.028(1.010 ~ 1.047)	0.003
ALB	-0.044	2.124	0.957(0.903 ~ 1.015)	0.145
Cr	0.002	15.726	1.002(1.001 ~ 1.004)	$< 0.001$

表 3 MM 患者多因素分析

因素	回归系数	Wald $\chi^2$	RR(95% CI)	P 值
性别(男)	1.029	2.304	2.799(0.741 ~ 10.567)	0.129
年龄 $> 60$ 岁	0.035	1.784	1.036(0.984 ~ 1.091)	0.182
$NLR > 2.61$	1.411	5.289	4.100(1.232 ~ 13.649)	0.021
Hb	-0.009	0.467	0.991(0.964 ~ 1.018)	0.495
Ca	0.823	2.716	2.278(0.856 ~ 6.065)	0.099
$\beta_2$ -MG	-0.008	0.295	0.992(0.962 ~ 1.022)	0.587
ALB	-0.021	0.309	0.979(0.908 ~ 1.055)	0.578
Cr	0.002	4.690	1.002(1.000 ~ 1.005)	$< 0.001$

### 3 讨论

MM 是一种浆细胞恶性克隆性增殖性疾病, 不同患者预后情况不同, 从数天到数年不等, 影响其预后的因素较多, 主要包括血清  $\beta_2$ -MG、血清 ALB、Hb、Ca、M 蛋白水平、溶骨、血肌酐等, 基于这些因素建立的两个分期标准 Durie-Salmon 分期标准 (DS 分期) 和 ISS 分期标准目前在临床应用最为广泛。但这两个分期标准均有不足之处, 如 DS 分期的缺陷有影像学结果受主观影响大、III 期比例高等; ISS 分期的缺陷是 II、III 期间的分层效果不明显。此外, 也有学者报道浆细胞标记指数和 13 号染色体部分或全部缺失 del 是 MM 的独立预后因素<sup>[6-7]</sup>, 但它们

对实验室的条件要求较高,难以广泛开展,因此,国内外学者一直在探寻更简便、经济的预后因素及更合理的分期。

最近的研究<sup>[1-4]</sup>表明,NLR与肺癌、胃癌、食管癌和胰腺癌等一些实体肿瘤的预后密切相关。研究<sup>[8]</sup>显示,在弥漫大B细胞淋巴瘤患者中,NLR < 3.5 患者的无病生存期和总体生存时间要长于 NLR  $\geq$  3.5 的患者;李天翔等<sup>[9]</sup>研究显示在HBV相关肝细胞癌中,NLR  $\leq$  1.71 患者的累积生存率和无瘤生存率明显高于 NLR > 1.71 患者。NLR与MM患者预后关系的研究较少。本研究显示相对于健康体检组,MM患者的NLR明显升高,这与研究<sup>[5]</sup>一致;进一步将MM患者组分为低NLR组(NLR  $\leq$  2.61)和高NLR组(NLR > 2.61),其中高NLR组患者ISS分期总体偏晚、总体生存期(OS)短。单因素和多因素危险因素分析表明NLR升高是影响MM患者预后的独立危险因素。NLR在MM患者中升高可能与肿瘤产生的炎症应答相关,炎性介质和细胞因子诱导炎症细胞过度聚集,造成NLR升高。NLR升高往往提示预后不良,其机制尚不完全清楚,研究<sup>[10]</sup>表明可能是炎症应答引起细胞氧化损伤、基因突变,促使正常细胞向肿瘤细胞转变,形成有利于肿瘤生长的微环境,促进肿瘤的生长、侵袭、转移等。另一方面,NLR升高,淋巴细胞减少时,其介导的细胞毒性作用以及所释放的细胞因子直接抗肿瘤增殖或抑制肿瘤转移的能力下降,从而导致肿瘤的发生和进展。

本研究中NLR与 $\beta_2$ -MG、Cr相关,可能因为炎症反应在MM患者肾病并发症中也起着重要的作用,炎症反应可以损伤微血管,引起肾小球病变<sup>[11]</sup>。但本研究中未表明年龄与预后的关系,这可能是样本数量少所致,进一步加大样本数量,相关性可能会显现出来。对于NLR临界值的选取,国内外学者尚未达成一致意见,有学者使用中位数,也有学者使用肿瘤复发的受试者工作特征曲线来确定,而本研究采用均值作为临界值,无论何种方式,均可以得到NLR升高是MM等恶性肿瘤预后不良的因素,至于其是否能引入到D-S分期标准或ISS分期标准中,并对其缺陷加以修正,还有待于进一步深入研究和探讨。

综上所述,NLR可以作为MM患者预后判断的

一个独立危险因素之一,NLR升高预示预后不良,总体生存期短。血常规检查作为MM患者的第一手实验室资料,其NLR升高可以提示患者做进一步相关检查,避免漏诊,这对MM的早发现早治疗,并延缓疾病的进展有很大的帮助。

#### 参考文献

- [1] Tomita M, Shimizu T, Ayabe T, et al. Preoperative neutrophil to lymphocyte ratio as a prognostic predictor after curative resection for non-small cell lung cancer [J]. *Anticancer Res*, 2011, 31(9):2995-8.
- [2] Gunaldi M, Goksu S, Erdem D, et al. Prognostic impact of platelet/lymphocyte and neutrophil/lymphocyte ratios in patients with gastric cancer: a multicenter study [J]. *Int J Clin Exp Med*, 2015, 8(4):5937-42.
- [3] Sharaiha R Z, Halazun K J, Mirza F, et al. Elevated preoperative neutrophil: lymphocyte ratio as a predictor of postoperative disease recurrence in esophageal cancer [J]. *Ann Surg Oncol*, 2011, 18(12):3362-9.
- [4] Garcea G, Ladwa N, Neal C P, et al. Preoperative neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR) is associated with reduced disease-free survival following curative resection of pancreatic adenocarcinoma [J]. *World J Surg*, 2011, 35(4):868-72.
- [5] Kelkitli E, Atay H, Cilingir F, et al. Predicting survival for multiple myeloma patients using baseline neutrophil/lymphocyte ratio [J]. *Ann Hematol*, 2014, 93(5):841-6.
- [6] Larsen J T, Chee C E, Lust J A, et al. Reduction in plasma cell proliferation after initial therapy in newly diagnosed multiple myeloma measures treatment response and predicts improved survival [J]. *Blood*, 2011, 118(10):2702-7.
- [7] Li C, Chen L, Gao X, et al. Plasma cell labeling index correlates with deletion of 13q14 in multiple myeloma [J]. *Leuk Lymphoma*, 2011, 52(2):260-4.
- [8] Porrata L F, Ristow K, Habermann T, et al. Predicting survival for diffuse large B-cell lymphoma patients using baseline neutrophil/lymphocyte ratio [J]. *Am J Hematol*, 2010, 85(11):896-9.
- [9] 李天翔,吴力群,蒋晓,等.中性粒细胞与淋巴细胞比值在预测HBV相关肝细胞癌术后患者预后中的价值[J]. *中华肝脏外科手术学电子杂志*, 2014, 3(1):12-5.
- [10] Balkwill F, Mantovani A. Inflammation and cancer: back to Virchow? [J]. *Lancet*, 2001, 357(9255):539-5.
- [11] Ulu S M, Dogan M, Ahsen A, et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio as a quick and reliable predictive marker to diagnose the severity of diabetic retinopathy [J]. *Diabetes Technol Ther*, 2013, 15(11):942-7.

# 汉族与维吾尔族三阴性乳腺癌流行病学特征差异探讨

蒋威华,李涌涛,张明帅,王晓文,张晨光,伊丽娜,欧江华

**摘要** **目的** 通过对乳腺癌患者临床资料的调查分析,探讨汉、维族三阴性乳腺癌(TNBC)患者流行病学特征差异。**方法** 1 708例乳腺癌患者,其中TNBC患者共320例,分为汉、维两组,采用查阅病例及问卷调查方式进行统计分析。**结果** 两组在发病年龄、乳腺癌家族史及饮酒方面差异无统计学意义,但在初潮年龄、初产年龄、产次情况、哺乳情况、绝经情况、文化程度、职业、长期饮食习惯、吸烟或被动吸烟、负性精神心理方面差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。**结论** 维吾尔族患者乳腺癌保护因素有初潮年龄及初产年龄早、生育

次数多、哺乳时间长、绝经早、体力劳动为主、文化程度低,吸烟或被动吸烟人数较少,负性精神心理亦少发生。汉族患者保护性因素有长期饮食习惯较均衡,烟熏类食物摄入少。两民族间的多因素差异是否影响到其发病率及与预后关系,应采取进一步研究证实。

**关键词** 汉族;维吾尔族;三阴性乳腺癌;流行病学

**中图分类号** R 737.9

**文献标志码** A **文章编号** 1000-1492(2016)05-0724-04

2016-02-22 接收

基金项目:国家自然科学基金项目(编号:81260390)

作者单位:新疆医科大学附属肿瘤医院乳腺外科二病区,乌鲁木齐830011

作者简介:蒋威华,男,主治医师,硕士研究生;

欧江华,男,主任医师,教授,博士生导师,责任作者,E-mail: oujianghua@hotmail.com

乳腺癌目前已成为女性最常见的恶性肿瘤之一,2013年其发病率占女性恶性肿瘤的20%~30%<sup>[1]</sup>,而三阴性乳腺癌(three-negative breast cancer, TNBC)约占全部乳腺癌患者的12%~20%<sup>[2]</sup>。近几年对不同民族间TNBC的差异问题日益受到重视,研究<sup>[3]</sup>显示新疆多民族地区TNBC患者存在临床病理组织差异。该文就针对维、汉族TNBC患者

## Neutrophils and lymphocytes ratio on the prognosis of patients with multiple myeloma

Sun Lei<sup>1,2,3</sup>, Wang Huipin<sup>1,2</sup>, Xiong Shudao<sup>1,2</sup>, et al

<sup>(1)</sup>Dept of Hematology, The Second Hospital of Anhui Medical University, Hefei 230061;

<sup>2</sup>Hematology Research Center, Anhui Medical University, Hefei 230061; <sup>3</sup>Dept of Laboratory Medicine, Lu'an Affiliated Hospital of Anhui Medical University, Lu'an People's Hospital, Lu'an 237005)

**Abstract** **Objective** To evaluate the relationship between the neutrophils and lymphocytes ratio(NLR) and prognosis in patients with multiple myeloma(MM). **Methods** The population that we studied consisted of 62 patients with multiple myeloma and 81 healthy controls. The NLR was calculated according to the results of blood routine examination and compared between patients and healthy controls. The patients were divided into low NLR group(NLR≤2.61) and high NLR group(NLR>2.61). Age and sex composition, the serum concentrations of Hemoglobin(Hb), calcium(Ca), beta 2 microspheres β<sub>2</sub>-MG, albumin(ALB) and creatinine(Cr), and International Staging System(ISS) and overall survival(OS) condition were compared between the above two groups. The impacts of NLR on OS were analyzed by Kaplan-Meier and Log-rank test, and the independent prognostic relevance of NLR was analyzed by univariate and multivariate Cox regression. **Results** The average NLR value of MM group was significantly higher than in healthy control( $t = 2.54, P < 0.05$ ). The serum levels of β<sub>2</sub>-MG and Cr were higher, the ISS was later and the overall survival time was shorter in high NLR group than that in low NLR group( $P < 0.05$ ). Univariate and multivariate Cox regression analysis showed that NLR > 2.61 was an independent prognostic factor( $P < 0.05$ ). **Conclusion** The increase of NLR in peripheral blood is an independent risk factor for prognosis of patients with MM.

**Key words** multiple myeloma; neutrophils and lymphocytes ratio; prognosis