

- Clinical outcome of idiopathic membranous nephropathy-a single centre study[J]. The Journal of the Association of Physicians of India, 2022, 70(3): 11-12.
- [17] 倪丽,石咏军,刘珍珍,等. 影响特发性膜性肾病患者预后的危险因素分析[J]. 中国中西医结合肾病杂志, 2018, 19(4): 321-323.
- [18] Lu W, Gong S, Li J, et al. Clinicopathological features and prognosis in patients with idiopathic membranous nephropathy with hypertension[J]. Exp Ther Med, 2020, 19(4): 2615-2621.
- [19] Li J, Chen B, Gao C, et al. Clinical and pathological features of idiopathic membranous nephropathy with focal segment sclerosis[J]. BMC nephrology, 2019, 20(1): 467.
- [20] 陈嘉,程媛,胡豪飞,等. 伴高血压的特发性膜性肾病临床病理特点及预后分析[J]. 中国中西医结合肾病杂志, 2021, 22(8): 677-681.
- (收稿日期:2023-07-20)

多发性骨髓瘤患者血清sIL-2R表达情况与患者预后的关系

姚欣¹, 崔亚君¹, 姜东亮¹, 邓华²

(1. 开封市人民医院血液内分泌科, 河南开封 475002; 2. 郑州人民医院)

摘要: **目的** 探究多发性骨髓瘤(MM)患者血清sIL-2R表达情况与患者预后的关系。**方法** 选取开封市人民医院2018年3月~2020年7月收治的72例MM患者作为研究对象,根据预后情况将72例MM患者分为存活组、死亡组,分析MM患者死亡的危险因素,绘制受试者工作特征曲线(ROC)判断发生死亡时血清sIL-2R最佳截断值,根据线下面积评估血清sIL-2R表达水平与患者预后的关系。**结果** 随访3年中,72例MM患者存活45例(62.50%),死亡27例(37.50%)。死亡组MM分期III期人数比例高于存活组, β_2 -微球蛋白水平(β_2 -MG)、血清钙(Ca)水平、sIL-2R水平及轻链比值(K/ λ),高于存活组,差异有统计学意义($P<0.05$)。Logistic多因素回归分析结果显示,MM分期、 β_2 -MG、Ca、sIL-2R水平及K/ λ 值,均为MM患者死亡的危险因素($P<0.05$)。ROC曲线显示,MM患者最佳截断值为328.50,曲线下面积为0.903,灵敏度为86.75%,特异度为88.75%,95% CI(1.27~3.01),提示血清sIL-2R水平可用于预测MM患者的预后情况。**结论** sIL-2R水平对MM患者的预后有着重要的预测价值,MM分期、 β_2 -MG、Ca水平及K/ λ 值,均为MM的危险因素。

关键词: 多发性骨髓瘤;血清sIL-2R表达情况;预后关系

中图分类号: R610.5

文献标志码: A

文章编号: 1004-6879(2024)01-0026-04

The Relationship between Serum sIL-2R Expression and Prognosis in Patients with Multiple Myeloma

YAO Xin¹, CUI Ya-jun¹, LOU dong-liang¹, DENG Hua²

(1. The Department of Hematology and Endocrinology, Kaifeng Municipal People's Hospital, Kaifeng, Henan, 475002, China;

2. Zhengzhou People's Hospital)

Abstract: **Objective** To explore the relationship between serum sIL-2R expression and patient prognosis in patients with multiple myeloma. **Methods** The 72 MM patients admitted from March 2018 to July 2020 were selected as the study object, and 72 MM patients were divided into survival group and death group according to the prognosis. The risk factors of death of MM patients were analyzed, the optimal cutoff of serum sIL-2R at the time of death, and the relationship between sIL-2R expression level and patient prognosis was evaluated. **Results** After 3 years of follow-up, 45 of 72 MM patients survived and 27 died, the mortality rate was 37.50% and the survival rate was 62.50%. The proportion of MM stage III was higher than

the surviving group, and β_2 -microglobulin level (β_2 -MG), serum calcium (Ca) level, sIL-2R level and light chain ratio (K/ λ) were higher than the surviving group, showing a statistically significant difference ($P<0.05$). Logistic Multivariate regression analysis, the results showed that MM stage, β_2 -MG, Ca, sIL-2R level, and K/ λ values were all risk factors for death in MM patients ($P<0.05$). The ROC curve showed that the optimal cut-off value of MM patients was 328.50, the area under the curve was 0.903, the sensitivity was 86.75%, the specificity was 88.75%, and 95% CI (1.27~3.01), suggesting that serum sIL-2R levels can be used to predict the prognosis of MM patients. **Conclusion** The sIL-2R level has an important predictive value for the prognosis of MM patients. MM stage, β_2 -MG, Ca level and K/ λ value are all risk factors for MM.

Key words : multiple myeloma; serum sIL-2R expression; prognostic relationship

多发性骨髓瘤(multiple myeloma, MM)属于浆细胞恶性增殖性疾病,特征是骨髓中浆细胞像肿瘤细胞一样无限制增生,且大部分病例伴有单克隆免疫球蛋白异常分泌,导致骨质破坏、器官或组织损伤^[1-3]。超过90%的MM患者在疾病发展过程中出现贫血症状,此外还有血钙升高、肾功能不全、感觉异常、肝脾及淋巴结肿大等症状^[4]。MM病因尚不明确,部分研究显示分子遗传细胞异常与MM的发病有关,辐射接触、病毒感染、职业环境、接触化学毒物等为MM高危诱发因素^[5]。白细胞介素-2受体(interleukin-2 receptor, sIL-2R)是一种复合性粘蛋白,是重要的免疫抑制剂,可中和活化T淋巴细胞周围的白细胞介素-2、减弱机体的内分泌效应,抑制已活化的T细胞的克隆化扩增^[6]。MM患者存在着免疫功能失调,开展sIL-2R水平检测对MM的诊断及治疗有重要意义。有研究^[7]显示, sIL-2R水平在MM疾病进展中发生着动态变化,但sIL-2R水平与患者预后关系相关报道较少,为此本研究将近两年我院收治的72例MM患者作为研究对象,探讨MM患者血清sIL-2R表达情况与预后的关系,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取开封市人民医院2018年3月~2020年7月收治的72例MM患者作为为研究组,其中男40例,女32例,年龄40~75岁,平均年龄(58.67 ± 6.25)岁。

1.2 纳入与排除标准

纳入标准:(1)MM患者均符合《中国多发性骨髓瘤诊治指南》^[8]中相关诊断标准;(2)受试者均知晓本研究内容,并签署知情同意书。排除标准:(1)患有其他免疫系统疾病或其他恶性肿瘤者;(2)严重心、肝、肾功能不全

者;(3)严重认知、精神疾病不能配合研究者。

1.3 方法

1.3.1 血清sIL-2R水平检测 采集受试者晨起空腹静脉血5 mL,离心后分离血清,置于-40℃冰箱待测,采用双抗体夹心酶联免疫吸附法测定血清中sIL-2R浓度(试剂盒:安迪生物科技上海有限公司)。

1.3.2 治疗方案 入组的72例MM患者均接受以硼替佐米联合地塞米松为主的基础治疗方案,根据患者实际情况增减药物,如(硼替佐米+地塞米松+来那度胺)。

1.3.3 随访及分组 随访3年,记录生存率。根据存活情况将研究组分为死亡组、存活组。绘制受试者工作特征曲线(receiver operating characteristic curve, ROC)曲线判断MM患者死亡时血清sIL-2R水平最佳截断值,并根据最佳截断值将MM患者分为组织血清sIL-2R高表达组,低表达组。

1.4 统计学分析

采用SPSS 24.0统计软件进行数据分析,检验水准为 $\alpha=0.05$ 。计量资料采用均数 $\pm$ 标准差($\bar{x}\pm s$)表示,采用独立样本 t 检验。计数资料采用频数或百分比(%)表示,采用卡方检验。

2 结果

2.1 72例MM患者随访情况

随访3年中,72例MM患者,存活者45例(62.50%),死亡者27例(37.50%)。

2.2 存活组与死亡组临床资料比较

死亡组MM分期III期人数比例高于存活组, β_2 -微球蛋白水平(β_2 -microglobulin, β_2 -MG)、血清钙(Ca)、sIL-2R水平及K/ λ 值,高于存活组,差异有统计学意义($P<0.05$)。

表1 存活组与死亡组临床资料比较

临床资料		组别		χ^2	<i>P</i>
		存活组(<i>n</i> =45)	死亡组(<i>n</i> =27)		
年龄(岁)		61.25±3.26	62.13±3.17		
性别	男	26(57.78)	14(51.85)	0.240	0.624
	女	19(42.22)	13(48.15)		
	患高血压	23(51.11)	9(33.33)	2.160	0.142
	患糖尿病	8(17.78)	2(7.41)	1.517	0.218
MM分期	I、II期	38(84.44)	8(29.63)	21.977	0.000
	III期	7(15.55)	19(70.37)		
治疗方案	基础方案	42(93.33)	25(92.59)	0.014	0.905
	含来那度胺方案	3(6.67)	2(7.41)		
	血红蛋白(g/L)	81.56±20.03	76.87±20.89	0.947	0.347
	β_2 -MG(mg/L)	7.68±1.66	9.13±2.74	2.801	0.007
	M蛋白(g/L)	54.68±6.23	55.12±6.11	0.292	0.771
	Cr(μ mol/L)	121.23±116.87	120.65±118.08	0.020	0.984
	K/ λ	2.01±0.23	2.23±0.32	3.385	0.001
	血清 Ca	2.55±0.37	3.27±1.24	3.649	0.001
	sIL-2R(kU/L)	257.55±56.25	293.21±88.36	2.095	0.040

2.3 MM患者死亡危险因素分析

将存活组与死亡组存在统计学差异的指标纳入 Logistic多因素回归分析,结果显示,MM分期、 β_2 -MG、Ca、sIL-2R水平、K/ λ 值,均为MM患者死亡的危险因素($P<0.05$)。

表2 MM患者死亡危险因素分析

因素	β	<i>SE</i>	Wald χ^2	<i>P</i>	<i>OR</i>	95% CI
MM分期	0.978	0.467	4.386	0.000	2.659	2.371~2.897
β_2 -MG水平	0.821	0.325	6.381	0.000	2.273	1.132~3.112
Ca水平	0.836	0.398	4.412	0.000	2.307	2.041~3.126
sIL-2R水平	1.032	0.429	5.787	0.000	2.807	1.410~3.529
K/ λ	0.842	0.412	5.123	0.000	2.321	1.537~2.874

2.4 血清sIL-2R水平对诊断MM患者预后的预测价值分析

ROC曲线显示(图1),MM患者最佳截断值为328.50,曲线下面积为0.903,灵敏度为86.75%,特异度为88.75%,95% CI: (1.27~3.01),提示血清sIL-2R水平可用于预测MM患者的预后情况。

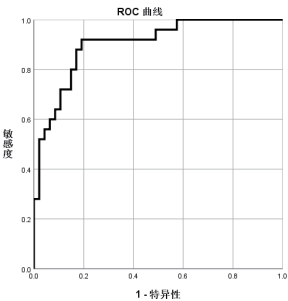


图1 血清sIL-2R水平对72例MM患者预后价值评估ROC曲线图

3 讨论

MM好发于中老年人,呈现性别差异,男性患病率明显高于女性,调查数据^[9,10]显示,我国MM发病率约为1/10万,生存期差异较大,从数月到十余年不等。近年来MM缓解率有所提高,但疾病仍有进展或复发。因此,寻求更灵敏、可靠谱的诊断MM的生物标志物,对临床评估MM患者预后具有重要意义。

随访3年结果显示,72例MM患者中,存活者45例(62.50%),死亡者27例(37.50%)。提示MM死亡率较高。本研究结果显示,死亡组MM分期III期人数比例高于存活组, β_2 -MG水平、Ca水平、sIL-2R水平高于存活组($P<0.05$),Logistic多因素回归分析显示,MM分期、 β_2 -MG、Ca、sIL-2R水平及K/ λ 值,均为MM患者死亡的危险因素。目前,MM的病因尚不能确定,但多个研究^[11,12]结果

显示,sIL-2R水平与MM密切相关,sIL-2R是重要的免疫抑制物质,其水平升高可能由于肿瘤细胞受刺激脱落入血导致sIL-2R浓度升高,sIL-2R与白细胞介素-2(IL-2)结合后降低IL-2活性,从而抑制T细胞增殖,削弱NK细胞功能,降低了免疫系统对肿瘤细胞的杀伤作用,促进了肿瘤生长与扩散。近年来,一些深入研究显示,sIL-2R与IL-2结合形成的复合物促进JAK/STAT通路中STAT5的磷酸化,使得转录调控因子Foxp3表达增高,从而扩增外周血调节T细胞,从而抑制CD8⁺T细胞和NK细胞对肿瘤细胞的杀伤作用,由此推断,血清中sIL-2R在T细胞介导的免疫应答和MM的进程及预后中起着重要作用,水平较高时,提示机体免疫功能低下,有发生恶性肿瘤的风险。但目前临床实验室很少开展血清sIL-2R检测项目,临床使用率较低,后续可在临床工作中推广使用,深入探讨sIL-2R作为MM治疗靶点的可能性。本研究还显示,MM分期、 β_2 -MG、Ca水平及K/ λ 值,均为MM的危险因素,MM患者因肿瘤细胞增生等病理变化,使 β_2 -MG、Ca水平、K/ λ 值异常增高,因此 β_2 -MG、Ca水平、K/ λ 值亦可反映肿瘤负荷大小,与Wang等^[13]研究结果:“MM患者sIL-2R的表达水平与疗效、临床分期以及 β_2 -微球蛋白和C反应蛋白、Ca水平等部分临床特征密切相关”有一致性,提示sIL-2R的表达水平越高,MM分期就越高,及 β_2 -MG、C反应蛋白、Ca水平、K/ λ 值也越高,可作为疾病进展的参考依据。

综上所述,sIL-2R水平对MM患者的预后有着重要的预测价值,MM分期、 β_2 -MG、Ca水平及K/ λ 值,均为MM的危险因素,但由于本研究样本有限,随访时间较短,后续可加大样本量及随访时间,进一步佐证研究结果的准确性。

参考文献

- [1] Costachescu D, Ionita I, Borsi EC, et al. Whole-body diffusion-weighted magnetic resonance imaging and apparent diffusion coefficient values as prognostic factors in multiple myeloma[J]. *Exp Ther Med*, 2021, 22(2): 827-830.
- [2] 严志民,刘彦权,黄走方,等. T细胞亚群与细胞因子水平变化在多发性骨髓瘤患者临床诊疗及预后评估中的价值[J]. *中国实验血液学杂志*, 2022, 30(6): 1791-1796.
- [3] Delgado J, Zienowicz M, van Hennik PB, et al. EMA Review of Isatuximab in Combination with Pomalidomide and Dexamethasone for the Treatment of Adult Patients with Relapsed and Refractory Multiple Myeloma[J]. *Oncologist*, 2021, 26(11): 983-987.
- [4] Rahman M, Keegan A, Mateus J, et al. Real-world assessment of the treatment patterns and outcomes among patients with multiple myeloma across different risk stratification criteria in the United States: a retrospective cohort study[J]. *Leuk Lymphoma*, 2023, 64(2): 388-397.
- [5] 薛冬玲,张瑞春,张颖. 63例年龄>60岁多发性骨髓瘤周围神经病变患者自我感受负担量表评分的影响因素及干预策略[J]. *吉林医学*, 2022, 43(10): 2658-2660.
- [6] Wang L, Wang JH, Liu WJ, et al. High level of soluble interleukin-2 receptor in serum predicts treatment resistance and poor progression-free survival in multiple myeloma[J]. *Ann Hematol*, 2017, 96(12): 2079-2088.
- [7] Huo YJ, Xu PP, Wang L, et al. Dynamic change of soluble interleukin-2 receptor distinguished molecular heterogeneity and microenvironment alterations in diffuse large B-cell lymphoma[J]. *Biomark Res*, 2022, 10(1): 51-53.
- [8] 中国多发性骨髓瘤工作组. 中国多发性骨髓瘤诊治指南[J]. *中华内科杂志*, 2008, 47(10): 4.
- [9] Boyle EM, Rosenthal A, Wang Y, et al. High-risk transcriptional profiles in multiple myeloma are an acquired feature that can occur in any subtype and more frequently with each subsequent relapse[J]. *Br J Haematol*, 2021, 195(2): 283-286.
- [10] 邝丽芬,房佰俊,陈文明,等. 含塞利尼索方案治疗复发难治多发性骨髓瘤的疗效与安全性分析:一项中国多中心真实世界研究[J]. *临床血液学杂志*, 2022, 35(9): 626-632.
- [11] 林萍,林晓容,刘巧灵,等. sIL-2R在多发性骨髓瘤患者中的表达及其临床意义[J]. *中国实验血液学杂志*, 2022, 30(6): 1797-1802.
- [12] Uryu H, Nakamura T, Nakashima D, et al. Miliary tuberculosis-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis with a high level of soluble interleukin-2 receptor successfully treated with concomitant recombinant thrombomodulin: A case report[J]. *J Infect Chemother*, 2023, 29(3): 361-366.
- [13] Wang L, Wang JH, Liu WJ, et al. High level of soluble interleukin-2 receptor in serum predicts treatment resistance and poor progression-free survival in multiple myeloma[J]. *Ann Hematol*, 2017, 96(12): 2079-2088.

(收稿日期:2023-09-27)