

DOI: 10.3872/j.issn.1007-385x.2024.06.010

· 临床研究 ·

新诊断多发性骨髓瘤肾损害患者的免疫学特征分析

王蕊, 于佳宁, 张连生, 李莉娟(兰州大学第二医院 血液科, 甘肃 兰州 730000)

[摘要] **目的:** 探究伴有肾损害(RI)的多发性骨髓瘤(MM)患者与无RI患者间是否存在免疫学指标差异。**方法:** 用2017年1月至2023年8月在兰州大学第二医院收治的134例首次确诊为MM的患者相关信息进行回顾性分析, 研究对比RI组和非RI组及Durie-Salmon(DS)分期和危险分层两个亚组的10种免疫学指标和6个常规血液学参数的差异。**结果:** RI组外周血中性粒细胞/淋巴细胞比值(NLR)、外周血单核细胞/淋巴细胞比值(MLR)、CD8⁺ T细胞比例、IL-10均较非RI组高(均 $P<0.05$), 淋巴细胞绝对值、CD4/CD8比值均较非RI组低(均 $P<0.05$)。DS-III分期患者中, RI组NLR、MLR、CD8⁺ T细胞比例、IL-8、IL-10均较非RI组升高(均 $P<0.05$), 而DS-I和DS-II患者中, RI组和非RI组患者免疫指标无明显差异。高危MM患者RI组淋巴细胞数、NLR、IL-10均较非RI有明显差异(均 $P<0.05$)。**结论:** 伴RI的MM患者免疫相关指标异常更为明显, DS-III分期和高危度分层表现出明显的免疫指标异常, 本研究结果对进一步阐明MM伴有RI患者预后较差的原因及个体化治疗提供参考依据。

[关键词] 多发性骨髓瘤; 肾损害; 免疫学指标

[中图分类号] R733.3; R730.43 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1007-385x(2024)06-0607-06

Immunologic characterization of newly diagnosed multiple myeloma patients with renal impairment

WANG Rui, YU Jianing, ZHANG Liansheng, LI Lijuan (Department of Hematology, the Second Hospital of Lanzhou University, Lanzhou 730000, Gansu Province, China)

[Abstract] **Objective:** To investigate whether there are differences in immunological indicators between multiple myeloma (MM) patients with renal impairment (RI) and those without. **Methods:** A retrospective analysis was conducted on 134 patients who were admitted to the Second Hospital of Lanzhou University and first diagnosed with MM from January 2017 to August 2023. The study compared the differences in 10 immunological indicators and 6 routine hematological parameters between the RI group and the non-RI group, as well as the Durie-Salmon (DS) staging and risk stratification subgroups. **Results:** The peripheral blood neutrophil/lymphocyte ratio (NLR), peripheral blood monocyte/lymphocyte ratio (MLR), CD8⁺ T cell ratio, and IL-10 in the RI group were all higher than those in the non-RI group (all $P<0.05$), while the absolute value of lymphocytes and CD4/CD8 ratio were both lower than those in the non-RI group (both $P<0.05$). In DS-III stage patients, the proportion of NLR, MLR, CD8⁺ T cells, IL-8, and IL-10 in the RI group were all higher than those in the non-RI group (all $P<0.05$). However, there was no significant difference in immune indicators between the RI and non-RI groups in DS-I and DS-II patients. The number of lymphocytes, NLR, and IL-10 in the RI group of high-risk MM patients showed significant differences compared to those in non-RI patients (all $P<0.05$). **Conclusion:** Immunological abnormalities are more pronounced in MM patients with RI, and significant immune abnormalities are observed in DS-III staging and high-risk stratification. The results of this study provide a reference for further elucidating the reasons for poor prognosis in MM patients with RI and personalized treatment.

[Key words] multiple myeloma (MM); renal impairment (RI); immunological indicator

[Chin J Cancer Biother, 2024, 31(6): 607-612. DOI: 10.3872/j.issn.1007-385x.2024.06.010]

多发性骨髓瘤(multiple myeloma, MM)是一种恶性浆细胞增生性疾病,其发病率在血液系统肿瘤中居第二位。MM常见的症状包括肾损害(renal impairment, RI)、高钙血症、贫血及骨病等。研究表明,25%~75%的MM患者会发生RI^[1],新诊断MM患者中约有20%~50%的患者伴有RI^[2]。在过去的十年中,尽管新型药物的出现改善了MM伴有RI患者的

[基金项目] 国家自然科学基金(No.8236010019);甘肃省自然科学基金(No.21JR7RA435);甘肃省自然科学基金(2N0.1JR7RA394);甘肃省自然科学基金(No.21JR11RA104);甘肃省兰州市科技计划(No.2020-ZD-99)

[作者简介] 王蕊(1997—),女,硕士生,主要从事血液肿瘤免疫的研究。E-mail: wangr21@lzu.edu.cn

[通信作者] 张连生, E-mail: zhanglsh@lzu.edu.cn; 李莉娟, E-mail: doctorjuan@sina.com

预后,但肾衰竭仍是MM患者第二常见的死亡原因。RI的发生严重影响了新诊断MM患者的预后,RI与MM患者的总生存期降低和早期死亡风险增加有关^[9]。因此,了解MM伴有RI患者的免疫学特征,对治愈MM、改善MM伴有RI患者的预后显得尤为重要。

1 材料与方法

1.1 研究对象

回顾性分析2017年1月至2023年8月在兰州大学第二医院初次确诊的134例MM患者的临床资料。纳入标准:(1)符合《中国多发性骨髓瘤诊治指南(2022年修订)》^[4]中MM诊断标准;(2)初诊MM患者;(3)临床资料完整。排除标准:(1)既往有肾病史者;(2)诊断时合并感染性疾病患者;(3)临床资料不全或缺失。纳入的134例MM患者均符合纳入标准,根据美国国立综合癌症网络(National Comprehensive Cancer Network, NCCN)指南,按照患者入院时的内生肌酐清除率(endogenous creatinine clearance rate, Ccr)可分为RI组(内生肌酐清除率 <40 mL/min)及非RI组(内生肌酐清除率 ≥ 40 mL/min)。134例新诊断MM患者中共有37例(27.6%)合并RI(RI组),97例(72.4%)未合并RI(非RI组)。

根据《中国多发性骨髓瘤诊治指南(2022年修订)》对患者进行Durie-Salmon(DS)分期,MM伴RI组患者:I期1例(2.7%),II期4例(10.8%),III期32例(86.5%)。MM伴肾功能正常组患者:I期15例(15.5%),II期15例(15.5%),III期67例(70%)。

MM危险分层依据Mayo骨髓瘤分层及风险调整治疗分层系统进行,标危MM患者共90例,高危MM患者共44例。

1.2 临床信息及免疫指标收集

详细记录MM患者初次就诊的临床信息,包括年龄、性别、BMI、中性粒细胞数、单核细胞数、淋巴细胞数、中性粒细胞/淋巴细胞比值(neutrophil-lymphocyte ratio, NLR)、淋巴细胞/单核细胞比值(lymphocyte-monocyte ratio, LMR)、血小板与淋巴细胞比值(platelet to lymphocyte ratio, PLR)、CD4⁺T细胞比例、CD8⁺T细胞比例、CD4/CD8比值、NK细胞、调节性T(Treg)细胞、白介素-6(IL-6)、IL-8、IL-10、IL-17、DS分期、Mayo骨髓瘤分层及风险调整治疗分层系统。

1.3 统计学处理

本研究采用SPSS 26.0软件对数据进行统计分析。符合正态分布的计量资料用 $\bar{x}\pm s$ 表示,采用 t 检验,非正态分布的计量资料用M(Q1, Q3)表示,采用Mann-Whitney U检验,计数资料以百分比(%)表示,

用卡方检验进行两组间比较。以 $P<0.05$ 表示差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 RI组与非RI组患者基本信息及免疫指标

RI组与非RI组间患者的性别、年龄及BMI基线资料无明显差异,表明两组均衡可比。对RI组与非RI两组患者的免疫指标进行比较,结果(表1)显示,RI组患者的淋巴细胞数、NLR、MLR、CD8⁺T细胞比例、CD4/CD8比值、IL-10较非RI组患者有显著差异($P<0.05$ 或 $P<0.01$),而中性粒细胞绝对值、单核细胞绝对值、PLR、CD4⁺T细胞比例、NK细胞比例、Treg细胞、IL-1、IL-6、IL-8、IL-17无明显差异。

2.2 DS-III期患者RI组与非RI免疫指标的比较

DS-III期患者共有99例,其中RI组32例(32.3%),非RI组67例(67.7%)。在DS-III期患者,RI组患者NLR、MLR、CD8⁺T细胞比例、IL-8、IL-10与非RI组的均有明显差异(均 $P<0.05$),而中性粒细胞数、淋巴细胞数、单核细胞数、PLR、CD4⁺T细胞比例、CD4/CD8比值、NK细胞比例、Treg细胞、IL-1、IL-6、IL-17无明显差异。见表2。

2.3 DS-I和DS-II期RI组与非RI组患者免疫指标的比较

DS-I和DS-II期患者共35例,其中RI组患者5例,非RI组患者30例。两组间单核细胞数有明显差异($P<0.05$),而其余的指标均无明显差异。见表3。

2.4 标危患者RI组与非RI组免疫指标的比较

标危患者共90例,其中RI组患者16例,非RI组患者74例。两组间CD8⁺T细胞比例、CD4/CD8比值有明显差异($P<0.05$ 或 $P<0.01$),其余指标均无明显差异。见表4。

2.5 高危患者RI组与非RI组免疫指标的比较

高危患者共44例,其中RI组患者19例,非RI组患者25例。RI组淋巴细胞数、NLR、IL-10较非RI组有明显差异($P<0.05$ 或 $P<0.01$),其余指标均无明显差异。见表5。

3 讨论

目前,MM的治疗旨在消除MM肿瘤细胞及恢复免疫抑制微环境,而不仅是关注MM患者的微小残留病灶(minimal residual disease, MRD)阴性状态。MM的免疫治疗已成为克服免疫抑制肿瘤微环境和促进骨髓瘤宿主抗肿瘤免疫的一种重要策略,旨在激活和扩增可以靶向攻击恶性细胞的效应细胞,并产生持久的记忆反应,最终获得长期缓解和防止肿瘤复发^[5]。

表1 RI组与非RI组患者基本信息及免疫指标的比较[n(%);M(Q1,Q3)]

免疫指标	RI组	非RI组	P
性别			0.59
男	24(64.9)	58(59.8)	
女	13(35.1)	39(40.2)	
年龄/岁	59.27±9.13	58.29±9.25	0.86
BMI	22.21(20.18,24.70)	22.95(20.7,24.85)	0.59
中性粒细胞/(10 ⁹ 个/L)	3(2.29,4.86)	3.11(2.10,4.21)	0.51
淋巴细胞/(10 ⁹ 个/L)	1.16(0.78,1.67)	1.35(1.02,1.89)	0.03
单核细胞/(10 ⁹ 个/L)	0.37(0.30,0.64)	0.39(0.31,0.53)	0.67
NLR	32.96(1.71,3.94)	1.94(1.28,3.16)	0.01
MLR	0.38(0.26,0.50)	0.28(0.19,0.40)	0.01
PLR	133.82(80.71,204.75)	134.31(95.10,185.50)	0.92
CD4/%	36.84(30.97,46.65)	39.8(33.85,46.70)	0.34
CD8/%	35.6(31.10,45.75)	30.8(23.95,40.10)	0.02
CD4/CD8 比值	1.06(0.76,1.42)	1.24(0.91,1.74)	0.04
NK 细胞/%	13.2(9.40,18.4)	13.9(8.60,21.90)	0.54
Treg 细胞/%	7.2(4.70,8.25)	6.5(5.20,9.10)	0.62
IL-1/(pg·mL ⁻¹)	0.54(0.04,1.14)	0.3(0.00,0.83)	0.21
IL-6/(pg·mL ⁻¹)	8.79(5.72,18.75)	5.6(3.69,13.27)	0.05
IL-8/(pg·mL ⁻¹)	39.05(31.95,68.36)	37.58(17.94,91.28)	0.57
IL-10/(pg·mL ⁻¹)	3.36(1.99,5.61)	1.76(1.00,3.12)	0.05
IL-17/(pg·mL ⁻¹)	2.03(0.00,5.84)	0.76(0.00,4.50)	0.49

表2 DS-III期RI组与非RI组患者的免疫指标比较[M(Q1,Q3)]

免疫指标	RI组	非RI组	P
中性粒细胞/(10 ⁹ 个/L)	3.21(2.29,5.08)	2.78(1.99,3.83)	0.12
淋巴细胞/(10 ⁹ 个/L)	1.16(0.90,1.67)	1.32(1.03,1.81)	0.06
单核细胞/(10 ⁹ 个/L)	0.47(0.37,0.66)	0.39(0.29,0.54)	0.24
NLR	3(1.86,3.90)	1.86(1.27,2.91)	0.05
MLR	0.39(0.27,0.53)	0.28(0.21,0.40)	0.05
PLR	132.69(80.97,184.84)	136.8(95.10,185.30)	0.88
CD4/%	36.67(30.86,45.30)	37.8(33.10,45.30)	0.59
CD8/%	36.05(31.88,45.83)	32.1(25.73,40.25)	0.04
CD4/CD8 比值	1.05(0.75,1.36)	1.24(0.84,1.60)	0.10
NK 细胞/%	13.65(9.43,18.40)	14(7.80,20.50)	0.81
Treg 细胞/%	7.15(4.65,8.28)	6.9(5.30,9.10)	0.43
IL-1/(pg·mL ⁻¹)	0.45(0.00,1.05)	0.2(0.00,0.72)	0.16
IL-6/(pg·mL ⁻¹)	8.65(5.66,17.05)	6.17(4.41,13.34)	0.19
IL-8/(pg·mL ⁻¹)	41.51(32.34,68.57)	31.69(14.73,60.40)	0.04
IL-10/(pg·mL ⁻¹)	3.83(2.11,5.44)	1.86(1.04,3.46)	0.05
IL-17/(pg·mL ⁻¹)	2.43(0.00,6.28)	0.79(0.00,5.14)	0.70

骨髓免疫微环境中的免疫细胞和相关的细胞因子可以监测MM患者的治疗反应并预测疾病的进展^[6]。已有研究表明,淋巴细胞数的升高是达雷妥尤单抗治疗MM患者生存结局的独立预后因素^[7],NK/Treg细胞比值可能是预测来那度胺和地塞米松

治疗MM患者预后的相关生物标志物^[8],其原因在于这些细胞因子会降低免疫效应细胞功能并产生抑制性骨髓微环境^[9]。MM肿瘤细胞也会产生肿瘤抑制微环境,从而增加肿瘤抑制细胞(如Treg细胞、髓源性抑制细胞)的数量,减少细胞毒性T淋巴细胞的数量,

导致体液和细胞毒性免疫降低^[10]。治疗期间MM的进展是由肿瘤与周围免疫微环境之间的复杂相互作用驱动的^[10]。严重的RI是新诊断MM患者的不良预后因素。因此,本研究分析新诊断MM发生RI后的免疫学特征,探究MM伴有RI患者预后较差的免疫

状态,了解破坏免疫平衡复杂的相互作用,可以为MM伴有RI患者的精准治疗、治疗反应评估以及预测疾病进展方面提供依据,这也对MM伴有RI患者的个体化治疗至关重要,从而为MM伴有RI患者制定更合适的治疗方案。

表3 DS-I和DS-II RI组和非RI组患者免疫指标的比较[M(Q1,Q3)]

免疫指标	RI组	非RI组	P
中性粒细胞(10^9 个/L)	2.55(1.82,3.77)	3.86(2.69,4.63)	0.19
淋巴细胞(10^9 个/L)	0.77(0.74,1.74)	1.42(0.96,2.22)	0.26
单核细胞(10^9 个/L)	0.28(0.25,0.34)	0.38(0.32,0.52)	0.03
NLR	1.76(1.42,4.93)	2.31(1.34,3.82)	1.00
MLR	0.33(0.16,0.43)	0.26(0.17,0.40)	0.95
PLR	220.83(77.82,368.65)	130.68(101.99,202.38)	0.48
CD4/%	50.1(26.6,56.10)	42.8(37.83,48.83)	0.54
CD8/%	25.5(21.8,43.70)	29.45(21.75,37.40)	0.66
CD4/CD8值	1.96(0.62,2.61)	1.66(1.06,2.14)	1.00
NK细胞/%	10.7(8.50,16.9)	13.8(9.65,23.28)	0.28
Treg细胞/%	7.5(4.20,8.60)	6.5(5.10,9.00)	0.80
IL-1/(pg·mL ⁻¹)	0.95(0.40,1.23)	0.51(0.18,1.02)	0.42
IL-6/(pg·mL ⁻¹)	18.5(4.75,38.37)	4.64(2.10,13.38)	1.00
IL-8/(pg·mL ⁻¹)	32.4(25.06,100.34)	55.78(42.53,269.91)	0.13
IL-10/(pg·mL ⁻¹)	2.3(1.26,34.50)	1.54(0.93,2.62)	0.24
IL-17/(pg·mL ⁻¹)	1.1(0.31,3.85)	0.61(0.00,3.14)	0.77

表4 标危患者RI组和非RI组免疫指标的比较[M(Q1,Q3)]

免疫指标	RI组	非RI组	P
中性粒细胞/(10^9 个/L)	2.79(2.25,4.16)	3.03(1.95,4.21)	0.97
淋巴细胞/(10^9 个/L)	1.08(0.86,1.72)	1.29(1.02,1.81)	0.14
单核细胞/(10^9 个/L)	0.26(0.29,0.60)	0.35(0.30,0.46)	0.76
NLR	2.73(1.54,3.66)	2.00(1.31,3.23)	0.20
MLR	0.34(0.21,0.52)	0.26(0.18,0.38)	0.12
PLR	129.79(74.94,155.31)	132.98(98.58,182.97)	0.29
CD4/%	35.67(30.05,43.41)	39.35(34.70,45.75)	0.08
CD8/%	42.3(31.98,48.24)	30.55(23.63,39.59)	0.05
CD4/CD8比值	0.88(0.70,1.29)	1.24(0.90,1.78)	0.01
NK细胞/%	13.75(9.63,20.68)	13.55(8.08,20.45)	0.73
Treg细胞/%	7.15(4.58,8.20)	6.50(5.20,8.98)	0.61
IL-1/(pg·mL ⁻¹)	0.57(0.10,1.13)	0.30(0.00,1.00)	0.33
IL-6/(pg·mL ⁻¹)	7.21(3.10,14.54)	5.02(3.31,10.57)	0.31
IL-8/(pg·mL ⁻¹)	36.28(29.27,103.57)	41.85(17.91,91.49)	0.81
IL-10/(pg·mL ⁻¹)	2.61(1.25,4.50)	1.57(0.92,2.97)	0.08
IL-17/(pg·mL ⁻¹)	1.51(0.00,6.09)	0.66(0.00,4.30)	0.63

本研究分析了MM伴有RI时的免疫学特征。结果显示,IL-10在MM伴有RI组的表达水平高于非RI组。研究表明,促炎细胞因子如IL-1、IL-6,抗炎细胞

因子如IL-10,均与MM疾病进展有关。IL-10可以诱导MM浆细胞增殖和血管生成,高水平血清IL-10与国际分期系统(international staging system, ISS)和修

正 ISS 的高风险相关^[11], 并显著影响新诊断 MM 患者的无进展生存期和总生存期^[12]。MM 伴有 RI 时, 骨髓瘤相关巨噬细胞可能分泌较多抗炎细胞因子 IL-10,

促进 MM 疾病进展, 导致 MM 伴有 RI 患者预后较差。这可为 MM 发生 RI 患者的个体化治疗提供参考依据。

表 5 高危 RI 组和非 RI 组患者免疫指标的比较[M(Q1,Q3)]

免疫指标	RI 组	非 RI 组	P
中性粒细胞/(10^9 个/L)	3.57(2.30, 5.15)	3.18(2.37, 4.25)	0.55
淋巴细胞/(10^9 个/L)	1.20(0.77, 1.63)	1.29(1.02, 1.81)	0.045
单核细胞/(10^9 个/L)	0.46(0.32, 0.67)	0.48(0.39, 0.69)	0.45
NLR	3.05(1.84, 4.16)	1.71(1.23, 2.93)	0.02
MLR	0.39(0.33, 0.49)	0.31(0.22, 0.46)	0.095
PLR	175(85.00, 250.00)	137.21(55.82, 200.20)	0.25
CD4/%	43.2(31.20, 50.10)	39.9(30.99, 48.95)	0.64
CD8/%	32.3(27.50, 38.90)	34.2(24.82, 44.70)	0.77
CD4/CD8 比值	1.20(0.85, 1.63)	1.26(0.82, 1.63)	0.77
NK 细胞/%	11.8(9.30, 18.40)	14.7(11.55, 23.07)	0.11
Treg 细胞/%	7.2(4.80, 8.30)	6.50(4.85, 9.70)	0.76
IL-1/(pg·mL ⁻¹)	0.45(0.00, 1.23)	0.15(0.00, 0.71)	0.23
IL-6/(pg·mL ⁻¹)	10.07(6.29, 28.87)	8.05(4.75, 22.86)	0.39
IL-8/(pg·mL ⁻¹)	42.1(33.92, 67.92)	34.56(15.00, 94.14)	0.35
IL-10/(pg·mL ⁻¹)	4.94(2.30, 8.60)	2.08(1.22, 3.51)	0.01
IL-17/(pg·mL ⁻¹)	2.03(0.00, 5.67)	2.03(0.00, 5.03)	0.85

本研究结果显示, RI 组 Treg 细胞、IL-1、IL-6、IL-8、IL-17 较非 RI 组高, 而 RI 组 NK 细胞比例较非 RI 组低, 但上述免疫学指标在两组间差异均无统计学意义。有研究^[13]表明, Treg 细胞与 MM 疾病进展及患者的无进展生存期和总生存期没有相关性。NK 细胞可以通过穿孔素和颗粒酶的释放等途径杀死 MM 细胞, 如半胱天冬酶-1 调节 IL-1 β 。结合本研究结果, 这说明 MM 发生 RI 时 Treg 细胞、NK 细胞的变化与患者预后没有显著相关性。两组间 IL-6、IL-8、IL-17 差异无统计学意义, 并不能说明 IL-6、IL-8、IL-17 与 MM 发生 RI 不相关, 可能是由于本研究样本量相对较少。未来, 应进一步扩大样本量研究 IL-6、IL-8、IL-17 在 MM 发生 RI 过程中的作用。

相较于 MM 肾功能正常组, RI 组 MM 的 CD8⁺ T 细胞比例、CD4/CD8 比值较低, 且两组间差异有统计学意义。T 细胞系统在 MM 的肿瘤免疫监测中发挥着积极作用^[14]。CD4 和 CD8 是 T 淋巴细胞成分, 其功能是通过 MHC I 类和 II 类抗原结合来增加 T 细胞对抗原的亲和力。宿主-肿瘤相互作用中的 T 细胞耗竭和衰老在肿瘤发展进程中有着重要的意义。GU 等^[14]通过评估 110 例新诊断的 MM 患者外周血中 T 淋巴细胞亚群的作用, 发现 CD4/CD8 比值较低的 MM 患者预后较差。因此, 本研究结果也解释了伴有 RI MM 患者预后较差的临床现象。

多项研究^[15-17]表明, 高 NLR 是 MM 患者的不良预后指标, MLR \geq 0.24 的 MM 患者有较短的无进展生存期和总生存期。更重要的是, NLR $>$ 2 与 MM 发生 RI 有关^[18]。本研究发现, RI 组 NLR $>$ 2 的患者多于非 RI 组。此外, 本研究结果显示, RI 组 MM 的 MLR 较高。这可能是由于单核细胞被募集到受损的肾脏后分化为巨噬细胞, 而免疫调节巨噬细胞负责产生 IL-10 和 TGF- β , 其具有抗炎作用, 来调节对组织损伤的免疫反应^[19]。肿瘤相关巨噬细胞不仅促进血管生成, 而且诱导免疫抑制来阻止肿瘤细胞凋亡, 从而促进肿瘤生长。

DS-III 患者, RI 组淋巴细胞数、NLR、MLR、CD8⁺ T 细胞比例、IL-8、IL-10 较非 RI 组有显著差异。而 DS-I 和 DS-II 患者, 两组间免疫指标基本没有差异。DS 分期主要反映肿瘤负荷与临床进程, 而靶器官 RI 也是 MM 预后较差的因素之一。这说明 DS 分期晚期患者, 免疫状态较差, 出现免疫耐受, DS 分期与 MM 伴有 RI 的免疫状态呈正相关。

标危 MM 患者中, 相较于非 RI 组, RI 组 CD8⁺ T 细胞比例较高, CD4/CD8 比值较低, 其余免疫指标均无显著差异。而高危 MM 患者中, RI 组淋巴细胞数、NLR、IL-10 较非 RI 组有显著差异。这也说明, MM 伴有 RI 的免疫状态与 MM 的危险程度有关, 高危 MM 患者中 RI 与非 RI 组间负性调控因子差异更

明显。

综上所述,DS分期越高、高危MM患者伴有RI时的异常免疫状态更明显,免疫耐受更显著。MM发生RI时,NLR、MLR、IL-10等水平的升高,可能影响MM伴有RI的免疫微环境。因此,IL-10联合NLR、MLR或许可以预测MM伴有RI患者的预后,判断MM伴有RI患者的疾病转归。未来,可进一步研究,建立MM伴有RI患者的临床预测模型,更精准地为患者制定诊疗方案,从而改善MM患者的预后。

[参考文献]

- [1] KUNDU S, JHA S B, RIVERA A P, *et al.* Multiple myeloma and renal failure: mechanisms, diagnosis, and management[J/OL]. *Cureus*, 2022, 14(2): e22585[2024-02-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35371791/>. DOI: 10.7759/cureus.22585.
- [2] BRIDOUX F, LEUNG N, BELMOUAZ M, *et al.* Management of acute kidney injury in symptomatic multiple myeloma[J]. *Kidney Int*, 2021, 99(3): 570-580. DOI: 10.1016/j.kint.2020.11.010.
- [3] DIMOPOULOS M A, MERLINI G, BRIDOUX F, *et al.* Management of multiple myeloma-related renal impairment: recommendations from the International Myeloma Working Group[J/OL]. *Lancet Oncol*, 2023, 24(7): e293-e311[2024-02-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37414019/>. DOI: 10.1016/S1470-2045(23)00223-1.
- [4] 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. DOI: 10.3760/cma.j.cn112138-20220309-00165.
- [5] BOUSSI L S, AVIGAN Z M, ROSENBLATT J. Immunotherapy for the treatment of multiple myeloma[J/OL]. *Front Immunol*, 2022, 13: 1027385[2024-02-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36389674/>. DOI: 10.3389/fimmu.2022.1027385.
- [6] BĘBNOWSKA D, HRYNKIEWICZ R, GRYWALSKA E, *et al.* Immunological prognostic factors in multiple myeloma[J/OL]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(7): 3587[2024-02-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33808304/>. DOI: 10.3390/ijms22073587.
- [7] CHO H J, JO J C, LEE Y J, *et al.* Predictive role of absolute lymphocyte count in daratumumab-treated patients with relapsed/refractory multiple myeloma[J]. *Korean J Intern Med*, 2023, 38(2): 238-247. DOI: 10.3904/kjim.2022.183.
- [8] KIM S Y, PARK S S, LIM J Y, *et al.* Prognostic role of the ratio of natural killer cells to regulatory T cells in patients with multiple myeloma treated with lenalidomide and dexamethasone[J]. *Exp Hematol*, 2022, 110: 60-68. DOI: 10.1016/j.exphem.2022.03.012.
- [9] RUSSELL B M, AVIGAN D E. Immune dysregulation in multiple myeloma: the current and future role of cell-based immunotherapy [J]. *Int J Hematol*, 2023, 117(5): 652-659. DOI: 10.1007/s12185-023-03579-x.
- [10] SWAMYDAS M, MURPHY E V, IGNATZ-HOOVER J J, *et al.* Deciphering mechanisms of immune escape to inform immunotherapeutic strategies in multiple myeloma[J/OL]. *J Hematol Oncol*, 2022, 15(1): 17[2024-02-10]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8848665/>. DOI: 10.1186/s13045-022-01234-2.
- [11] YI Z G, MA T, LIU J, *et al.* The Yin-Yang effects of immunity: from monoclonal gammopathy of undetermined significance to multiple myeloma[J/OL]. *Front Immunol*, 2022, 13: 925266[2024-02-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35958625/>. DOI: 10.3389/fimmu.2022.925266.
- [12] YUE X Y, HUANG L L, YANG Y, *et al.* High levels of serum IL-10 indicate disease progression, extramedullary involvement, and poor prognosis in multiple myeloma[J]. *J Zhejiang Univ Sci B*, 2022, 23(11): 968-974. DOI: 10.1631/jzus.B2200277.
- [13] ABU ALFEILAT M, SLOTKI I, SHAVIT L. Single emergency room measurement of neutrophil/lymphocyte ratio for early detection of acute kidney injury (AKI)[J]. *Intern Emerg Med*, 2018, 13(5): 717-725. DOI: 10.1007/s11739-017-1715-8.
- [14] GU Y, JIN Y Y, DING J, *et al.* Low absolute CD4⁺ T cell counts in peripheral blood predict poor prognosis in patients with newly diagnosed multiple myeloma[J]. *Leuk Lymphoma*, 2020, 61(8): 1869-1876. DOI: 10.1080/10428194.2020.1751840.
- [15] LIU Z Y, FU R. Predictive role of immune profiling for survival of multiple myeloma patients[J/OL]. *Front Immunol*, 2021, 12: 663748 [2024-02-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34290698/>. DOI: 10.3389/fimmu.2021.663748.
- [16] ZHANG X W, DUAN J L, WEN Z Y, *et al.* Are the derived indexes of peripheral whole blood cell counts (NLR, PLR, LMR/MLR) clinically significant prognostic biomarkers in multiple myeloma? A systematic review and meta-analysis[J/OL]. *Front Oncol*, 2021, 11: 766672[2024-02-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34888244/>. DOI: 10.3389/fonc.2021.766672.
- [17] MIKULSKI D, KOŚCIELNY K, NOWICKI M, *et al.* Neutrophil to lymphocyte ratio (NLR) impact on the progression-free survival and overall survival of multiple myeloma patients treated with high-dose chemotherapy and autologous stem cell transplantation[J]. *Leuk Lymphoma*, 2023, 64(1): 98-106. DOI: 10.1080/10428194.2022.2136946.
- [18] CHAKRABORTY R, MAJHAIL N S. Treatment and disease-related complications in multiple myeloma: implications for survivorship[J]. *Am J Hematol*, 2020, 95(6): 672-690. DOI: 10.1002/ajh.25764.
- [19] BONAVIA A, SINGBARTL K. A review of the role of immune cells in acute kidney injury[J]. *Pediatr Nephrol*, 2018, 33(10): 1629-1639. DOI: 10.1007/s00467-017-3774-5.

[收稿日期] 2024-02-13

[修回日期] 2024-04-17

[本文编辑] 向正华