

## 红细胞分布宽度在多发性骨髓瘤患者预后分期中的价值\*

郭进京<sup>1</sup>, 胡林辉<sup>2,3</sup>, 陶千山<sup>2,3</sup>, 王卫国<sup>1</sup>, 张夏<sup>1</sup>, 黄传荣<sup>1</sup>, 王伟伟<sup>1</sup>, 王建华<sup>1</sup>, 翟志敏<sup>2,3</sup>

(1. 安徽医科大学附属阜阳市人民医院检验科, 安徽阜阳 236000; 2. 安徽医科大学血液病研究中心, 合肥 230061; 3. 安徽医科大学第二附属医院血液内科, 合肥 230061)

**摘要:**目的 探讨多发性骨髓瘤(MM)患者红细胞分布宽度(RDW)与预后分期的关系。方法 以27例初诊MM患者和30例正常人为研究对象,根据血细胞检测结果计算出RDW,比较两组RDW的差异;对MM患者进行国际标准分期(ISS),分析RDW在不同分期期间的差异;用ISS分期进行分组,绘制受试者工作曲线(receiver operating characteristic curve, ROC曲线),取RDW 14.65%作为最佳截点,把MM患者分为低RDW组(RDW≤14.65%)和高RDW组(RDW>14.65%),分析两组患者总体生存期(OS)的差异。生存分析采用Kaplan-Meier法和Log-rank检验。结果 实验组和对照组RDW水平分别为(15.60±2.35)% vs (12.72±0.61)%,差异具有统计学意义( $t=6.201, P<0.001$ );低ISS分期(I+II期)和高ISS分期(III期)间RDW水平分别为(13.99±1.08)% vs (16.55±2.39)%,差异有统计学意义( $t=3.800, P=0.001$ );低RDW组和高RDW组的中位生存时间分别为13个月和8个月,差异有统计学意义( $\chi^2=6.481, P=0.011$ )。结论 RDW增高的MM患者,其危险分层更高,预后更差。

**关键词:**多发性骨髓瘤;红细胞分布宽度;预后分层

中图分类号:R733.3;R730.43 文献标志码:A 文章编号:1671-7414(2017)03-034-04

doi:10.3969/j.issn.1671-7414.2017.03.009

### Value of Red Cell Distribution Width in the Prognosis of Patients with Multiple Myeloma

GUO Jin-jing<sup>1</sup>, HU Lin-hui<sup>2,3</sup>, TAO Qian-shan<sup>2,3</sup>, WANG Wei-guo<sup>1</sup>, ZHANG Xia<sup>1</sup>,  
HUANG Chuan-rong<sup>1</sup>, WANG Wei-wei<sup>1</sup>, WANG Jian-hua<sup>1</sup>, ZHAI Zhi-min<sup>2,3</sup>

(1. Department of Laboratory Medicine, the Fuyang People's Hospital Affiliated to Anhui Medical University, Anhui Fuyang 236400, China; 2. Hematology Research Center, Anhui Medical University, Hefei 230061, China; 3. Department of Hematology, the Second Affiliated Hospital of Anhui Medical University, Hefei 230061, China)

**Abstract: Objective** To investigate the relationship between red blood cell distribution width (RDW) and prognosis in patients with multiple myeloma (MM). **Methods** The population that studied consisted of 27 patients with multiple myeloma and 30 healthy controls. The RDW was calculated according to the results of blood routine examination and compared between patients and healthy controls. Then, compared the difference between the two groups of RDW. MM patients were treated with international standard staging (ISS), and the differences of RDW in different stages were analyzed. ISS staging was used to draw the receiver operating curve (receiver operating characteristic curve, ROC curve), then take RDW 14.65% as the best cut-off point, the MM patients were divided into low RDW group (RDW=14.65%) and high RDW group (RDW>14.65%). Overall survival (OS) condition were compared between the above two groups. The impacts of RDW on OS were analyzed by Kaplan-Meier and Log-rank test. **Results** The average RDW value in experimental and controlled were 15.60%±2.35% vs 12.72%±0.61% separately ( $t=6.201, P<0.001$ ), with statistical differences. The average RDW value in low ISS (I+II stage) and high ISS (III stage) were 13.99%±1.08% vs 16.55%±2.39% separately ( $t=3.800, P=0.001$ ). The median survival time of low RDW and high RDW group was 13 months and 8 months respectively, and the difference was statistically significant ( $\chi^2=6.481, P=0.011$ ). **Conclusion** RDW increased in patients with MM, the risk stratification higher prognosis is worse.

**Keywords:** multiple myeloma; red cell distribution width; prognostic stratification

多发性骨髓瘤(multiple myeloma, MM)是克隆性的恶性浆细胞病,它约占所有恶性肿瘤的1%,血液系统恶性肿瘤的10%<sup>[1]</sup>。其诊断和疗效

标准主要由国际骨髓瘤工作组(international myeloma working group, IMWG)制定<sup>[2]</sup>。目前的分期标准参照国际标准分期(international staging sys-

\* 基金项目:国家自然科学基金(81670179, 81401293)。

作者简介:郭进京(1982—),男,硕士研究生,主管检验师,主要从事血液病学研究, E-mail: 969521266@qq.com。

通讯作者:翟志敏(1962—),女,教授, E-mail: zzzm889@163.com。

tem, ISS), 主要依赖血清  $\beta 2$  微球蛋白( $\beta 2$ -microglobulin,  $\beta 2$ -MG)和血清清蛋白(albumin, ALB)水平的检测<sup>[3]</sup>。MM 增殖活性相对较低, 但由于骨髓瘤细胞的异质性, 影响骨髓微环境的多样性以及宿主因素, 患者的生存期差异很大。尽早、有效地预后评价对于选择治疗方案和早期治疗以避免不可逆的器官损伤有着重要的意义<sup>[4]</sup>。红细胞分布宽度(red blood cell distribution width, RDW)作为外周血红细胞体积大小变异性的参数, 主要用于贫血的鉴别诊断。最早 Felker 等<sup>[5]</sup>发现 RDW 与慢性心力衰竭的发病率和死亡率有关, 第一次报道 RDW 和炎症有关, 可以作为心力衰竭不良预后的指标。而国外尚未有 RDW 与 MM 分期及预后关系的研究报道。本研究比较 MM 患者不同 ISS 分期以及和正常人 RDW 的差异, 分析其在 MM 患者预后分期中的价值。

## 1 材料与方法

1.1 研究对象 回顾性分析 2013 年 4 月~2016 年 6 月阜阳市人民医院就诊的 MM 患者 27 例, 均符合张之南主编的《血液病诊断及疗效标准》<sup>[6]</sup>, 其中男性 20 例, 女性 7 例, 年龄 49~87 岁, 中位年龄 70 岁。选择本院健康体检者 30 例为健康对照组, 其中男性 21 例, 女性 9 例, 年龄 46~83 岁, 中位年龄 70 岁。两组年龄、性别差异无统计学意义( $P > 0.05$ ), 具有可比性。

1.2 试剂和仪器 BC-6800 血细胞分析仪及配套试剂均来自迈瑞生物医疗电子股份有限公司; 血清  $\beta 2$ -MG 水平测定应用 BN II 特种蛋白分析仪, 仪器及配套试剂均来自西门子医学诊断产品有限公司; 血清 ALB 测定试剂盒为中生北控生物科技股份有限公司生产, 其血清水平检测应用日立 7600 全自动生化分析仪检测。

1.3 方法 采用 BC-6800 血细胞分析仪分析受试者的 RDW。确诊的 MM 患者临床分期采用 ISS, 其血清  $\beta 2$ -MG 平均值为 20.86 (0.67~82.60) mg/L, 血清清蛋白平均值为 29.27 (18.6~45.5) g/L, 其中较低危险 I/II 分期患者 10 例, 较高危险 III 期患者 17 例。所有患者随访至 2016 年 12 月 20 日, 患者随访 2~31 个月, 中位随访 10 个月。观察总生存期(overall survival, OS), OS 定义为从发现到死亡的时间或随访结束的时间。

1.4 统计学分析 采用 SPSS 19.0 软件完成所有数据分析。计量资料用均数 $\pm$ 标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示, 组间比较用  $t$  检验, Kaplan-Meier 法绘制生存曲线, 采用 Log-rank 检验。以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

2.1 MM 患者与对照组 RDW 的比较 MM 组平均 RDW 为  $15.60\% \pm 2.35\%$ , 健康对照组平均 RDW 为  $12.72\% \pm 0.61\%$ , MM 患者 RDW 明显高于对照组, 差异有统计学意义( $t = 6.201, P < 0.001$ )。

2.2 MM 患者不同 ISS 分期 RDW 的比较 MM 患者 ISS 分期中 I + II 期 10 例, 平均 RDW 为  $13.99\% \pm 1.08\%$ , III 期 17 例, 平均 RDW 为  $16.55\% \pm 2.39\%$ , I 期和 II 期与 III 期间 RDW 比较差异有统计学意义( $t = 3.800, P = 0.001$ )。

2.3 RDW 在 MM 患者预后中的意义 以 ISS 分期 III 期定义为较高的危险分期, 进行 ROC 曲线分析, 选取 Youden 指数(敏感度+特异度-1)最大值对应的 RDW 值 14.65% 为最佳截点, ROC 曲线下面积为(AUC) = 0.821 (95% CI: 0.661~0.980,  $P = 0.006$ ), 见图 1。从而将 MM 患者分为两组, RDW  $\leq 14.65\%$  (低 RDW 组) 者 11 例, RDW  $> 14.65\%$  (高 RDW 组) 者 16 例。以 RDW 14.65% 作为最佳截点。从而将患者分为 2 组, 观察 OS, 结果显示低 RDW 的患者中位生存时间为 13 个月, 高 RDW 患者中位生存时间为 8 个月, 高 RDW 组总体生存期更短, 差异有统计学意义( $\chi^2 = 6.481, P = 0.011$ ), 见图 2。

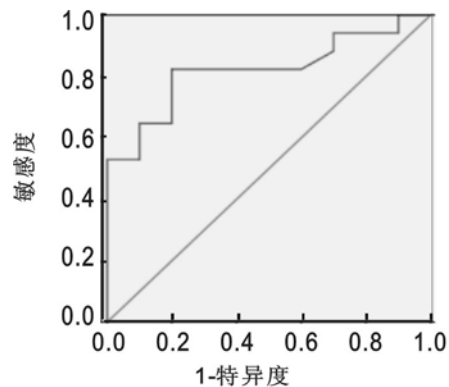


图1 RDW 以 ISS 分层的 ROC 曲线

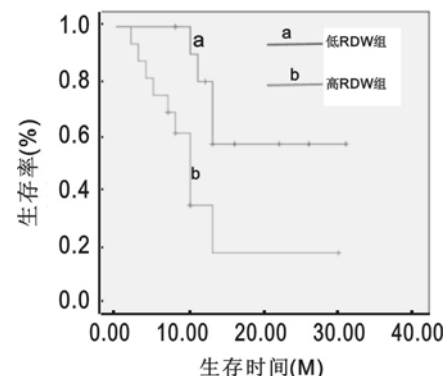


图2 RDW 和多发性骨髓瘤患者总生存的关系

3 讨论 多发性骨髓瘤(MM)作为浆细胞恶性增殖性疾病, 患者预后从数天到数年不等, 影响 MM 患者预后的主要因素有肿瘤因素和宿主因素, 实验

室对肿瘤因素的检测主要有染色体、基因表达谱以及影像学检查和肿瘤负荷的生化指标的检测,如乳酸脱氢酶(lactate dehydrogenase, LDH)、浆细胞增值率、溶骨、血清 $\beta$ 2MG、血清ALB、血清钙离子(calcium serum, Ca)等。宿主因素主要有患者的年龄、机能状态、并发症等。其危险分期目前临床上应用最为广泛的ISS分期基于 $\beta$ 2-MG和ALB水平,最近又制定出基于ISS分期,LDH水平和细胞遗传学异常的R-ISS(revised-ISS)分期,对MM患者的预后有着较好的评价,但其依然有着很大的局限性,如没有统一的实验室间荧光原位杂交技术(FISH)分析标准,LDH界值的界定,最重要的是较高的实验室要求和花费局限了其临床推广。而DS(Durie-Salmon)分期标准已经有30多年的历史,在2003年,国际骨髓瘤工作组(IMWG)推出DS+(Durie-Salmon PLUS)分期,进一步加入了影像学指标,但由于缺乏血红蛋白和免疫球蛋白的评估,其在临床相关性上处于劣势<sup>[7]</sup>,且射线检查可能在某种程度上增加了对患者的辐射伤害。近几年一些新药如沙利度胺、来那度胺与硼替佐米的应用也改变了其平均预后<sup>[8]</sup>,因此,国内外学者仍在积极探寻更多简便、经济的预后指标以及更合理的分期系统。

传统的MM实验室预后指标主要检测肿瘤负荷为主,近年来也有报道炎症指标如中性粒细胞与淋巴细胞比值(neutrophil to lymphocyte ratio, NLR)为MM的独立危险因素<sup>[9,10]</sup>。研究表明RDW同样作为一个炎症指标,已经证明是一些实体瘤预后的独立危险因素<sup>[11,12]</sup>。也有研究表明高RDW水平和血液系统疾病如慢性淋巴细胞白血病的其他不良预后因素存在相关性<sup>[13]</sup>。而RDW在MM患者中的危险分期及预后价值的分析国内外鲜有报道。在本研究中,我们通过分析27例MM患者的住院资料来探讨其危险分期及预后与RDW的关系。我们发现以RDW 14.65%作为诊断界点,低RDW组和高RDW组的OS有差异。且ISS分期较低的MM患者有着较低的RDW,提示RDW增高的MM患者,危险分层更高,预后更差。炎症时各种炎症因子如白介素-6(IL-6)、肿瘤坏死因子- $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )等大量产生,促进氧自由基的生成,从而抑制了红细胞的成熟,使外周血中RDW水平升高;同时也促进了红细胞脆性增加,变形性减小,半衰期缩短更加剧了RDW的升高<sup>[14]</sup>。IL-6作为一种促炎症细胞因子由骨髓微环境中的细胞产生和分泌,它在MM细胞的增殖、存活、迁移及耐药性中起到非常重要的作用,其间接的佐证我们的研究RDW作为一个炎症指标在

MM患者预后及分期中有一定的探索价值。

综上,RDW作为血细胞检测的指标之一,是血液系统疾病必查的项目,本研究对其在MM患者预后及分期中的价值进行初步探讨。其数据获得方便,无需昂贵的仪器检测及复杂的分析,患者也无需多花费额外的费用。血细胞检测作为MM患者临床的第一手资料,能更早地对MM患者进行分期评估和预判,可提示临床做进一步的检测和治疗方案的制定,对延缓病人的生存期有着积极价值。由于本研究样本量过少,作为一个单中心的研究,代表整体存在着一定的偏倚。期待能有多中心大样本的数据来进一步证实和完善我们的研究。

#### 参考文献:

- [1] Rajkumar SV. Multiple myeloma; 2016 update on diagnosis, risk-stratification, and management[J]. American Journal of Hematology, 2016, 91(7): 719-734.
- [2] Kyle RA, Rajkumar SV. Criteria for diagnosis, staging, risk stratification and response assessment of multiple myeloma[J]. Leukemia, 2009, 23(1): 3-9.
- [3] Palumbo A, Avet-Loiseau H, Oliva S, et al. Revised international staging system for multiple myeloma; a report from International Myeloma Working Group[J]. Journal of Clinical Oncology, 2015, 33(26): 2863-2869.
- [4] Garcia de veas Silva JL, Bermudo Guitarte C, Meneéndez Valladares P, et al. Prognostic value of serum free light chains measurements in multiple myeloma patients[J]. PLoS One, 2016, 11(11): e0166841.
- [5] Felker GM, Allen LA, Pocock SJ, et al. Red cell distribution width as a novel prognostic marker in heart failure; data from the CHARM Program and the Duke Databank[J]. J Am Coll Cardio, 2007, 50(1): 40-47.
- [6] 张之南, 沈 悌. 血液病诊断及疗效标准[M]. 3版. 北京: 科学出版社, 2007: 232-235.
- [7] Zhang ZN, Shen T. Criteria for diagnosis and treatment of hematologic diseases[M]. 3th Ed. Beijing: Science press, 2007: 232-235.
- [7] Ooi MG, De Mel S, Chng WJ, et al. Risk stratification in multiple myeloma[J]. Current Hematologic Malignancy Reports, 2016, 11(2): 137-147.
- [8] Kouroukis T, Baldassarre F, Haynes AE, et al. Bortezomib in multiple myeloma: systematic review and clinical considerations[J]. Current Oncology, 2014, 21(4): 573-603.
- [9] Romano A, Parrinello NL, Consoli ML, et al. Neutrophil to lymphocyte ratio (NLR) improves the risk assessment of ISS staging in newly diagnosed MM patients treated upfront with novel agents[J]. Annals of Hematology, 2015, 94(11): 1875-1883.
- [10] Wongrakpanich S, George G, Chaiwatcharayut W, et al. The prognostic significance of neutrophil-to-lymphocyte and platelet-to-lymphocyte ratios in patients with multiple myeloma[J]. Journal of Clinical Laboratory Analysis, 2016, 30(6): 1208-1213.

(下转 39 页)

相关<sup>[8]</sup>;血管损伤模型中, Gas6 可从血小板中释放, 与止血过程相关<sup>[5]</sup>。Gas6 在 ITP 中的作用机制尚未明确, 而如上所述 Gas6 可能通过 Gas6-TLR-IFN- $\alpha$ /免疫细胞轴发挥生物学功能, 又由于在 ITP 中, 异常表达的巨噬细胞 TLR7 等 TLR 家族分子可促进自身反应性 B 细胞的增殖及抗血小板抗体的产生<sup>[1]</sup>;在 SS 中, TLR 能够诱导 IL-17 表达, 调节 Th1/Th2 细胞分化<sup>[9]</sup>, 故本研究猜想在 ITP 中 Gas6 可能通过 Gas6-TLR-IFN- $\alpha$ /Th 亚群细胞因子发挥免疫作用。经实验验证表明, Gas6 在 ITP 病人中升高, 且与 IL-4, IFN- $\gamma$ , IL-17 呈正相关, 与 IFN- $\alpha$  不具有相关性, 由于 IL-4, IFN- $\gamma$ , IL-17 分别与 Th2, Th1, Th17 功能相关, 故 Gas6 可能通过影响 Th 细胞亚群的功能进而调节 ITP 病人免疫系统, 参与其致病过程, 但本实验样本量相对较少, 尚需扩大样本量进行进一步验证并深入 Gas6 对细胞下游通路调节作用的研究, 以探究其在 ITP 疾病过程中的具体作用机制, 为临床疾病的检测提供潜在的治疗与预测靶点。

#### 参考文献:

- [1] McKenzie CG, Guo L, Freedman J, et al. Cellular immune dysfunction in immune thrombocytopenia (ITP)[J]. *British Journal of Haematology*, 2013, 163(1):10-23.
- [2] Ye X, Zhang L, Wang H, et al. The role of IL-23/Th17 pathway in patients with primary immune thrombocytopenia [J]. *PloS One*, 2015, 10(1): e0117704.
- [3] Talaat RM, Elmaghraby AM, Barakat SS, et al. Alterations in immune cell subsets and their cytokine secretion profile in childhood idiopathic thrombocytopenic purpura (ITP)[J]. *Clinical and Experimental Immunology*, 2014, 176(2):291-300.
- [4] Abdelsadik A, Trad A. Toll-like receptors on the fork roads between innate and adaptive immunity[J]. *Human immunology*, 2011, 72(12):1188-1193.
- [5] van der Meer JH, van der Poll T, van't Veer C. TAM receptors, Gas6, and protein S: roles in inflammation and hemostasis[J]. *Blood*, 2014, 123(16):2460-2469.
- [6] Alciato F, Sainaghi PP, Sola D, et al. TNF- $\alpha$ , IL-6, and IL-1 expression is inhibited by GAS6 in monocytes/macrophages[J]. *Journal of Leukocyte Biology*, 2010, 87(5):869-875.
- [7] Rothlin CV, Lemke G. TAM receptor signaling and autoimmune disease[J]. *Current Opinion in Immunology*, 2010, 22(6):740-746.
- [8] Kim HA, Nam JY, Jeon JY, et al. Serum growth arrest-specific protein 6 levels are a reliable biomarker of disease activity in systemic lupus erythematosus [J]. *Journal of Clinical Immunology*, 2013, 33(1):143-150.
- [9] Chen CH, Chen HC, Chang CC, et al. Growth arrest-specific 6 protein in patients with sjogren syndrome: determination of the plasma level and expression in the labial salivary gland[J]. *PloS One*, 2015, 10(10): e0139955.
- [10] Sainaghi PP, Collimedaglia L, Alciato F, et al. Growth arrest specific gene 6 protein concentration in cerebrospinal fluid correlates with relapse severity in multiple sclerosis[J]. *Mediators Inflammation*, 2013(2013):406483.
- [11] 中华医学会血液学分会血栓与止血学组. 成人原发性免疫性血小板减少症诊治的中国专家共识(修订版)[J]. *中华血液学杂志*, 2011, 32(3):214-216. Hemostasis and Thrombosis Group, Hematology Society, Chinese Medical Association. Expert consensus for diagnosis of adult primary immune thrombocytopenia in China (Revised Edition) [J]. *Chinese Journal of Hematology*, 2011, 32(3):214-216.
- [12] 叶辛, 张蕾, 谷明莉, 等. TRAIL 在原发免疫性血小板减少症患者外周血单个核细胞中的表达及临床意义[J]. *现代检验医学杂志*, 2014, 29(5):46-48. Ye X, Zhang L, Gu ML, et al. Increased TRAIL expression in peripheral blood mononuclear cells from patients with primary immune thrombocytopenia and its clinical significance[J]. *J Mod Lab Med*, 2014, 29(5):46-48.
- [13] Podhorecka M, Halicka D, Szymczyk A, et al. Assessment of red blood cell distribution width as a prognostic marker in chronic lymphocytic leukemia [J]. *Oncotarget*, 2016, 7(22):32846-32853.
- [14] Weng CL, Wang CH, Chen IC, et al. Red cell distribution width is an independent predictor of mortality in necrotizing fasciitis[J]. *The American Journal of Emergency Medicine*, 2014, 32(10):1259-1262.
- [11] Cakmak E, Altinkaya E, Acibucu F, et al. Evaluation of platelet-to-lymphocyte ratio, red cell distribution width and neutrophil-to-lymphocyte ratio as potential biomarkers in the early detection of gastric cancer[J]. *Int J Clin Exp Med*, 2016, 9(3):6687-6692.
- [12] 翟海军, 朱晶. 红细胞分布宽度对肺癌预后的临床分析[J]. *现代检验医学杂志*, 2015, 30(6):147-148, 153. Zhai HJ, Zhu J. Clinical analysis of red blood cell distribution width on the prognosis of lung cancer [J]. *J Mod Lab Med*, 2015, 30(6):147-148, 153.

收稿日期:2016-10-06

修回日期:2017-01-19

收稿日期:2017-03-16

修回日期:2017-04-18