

# 血清 CXCL9 和 IL-34 水平检测对多发性骨髓瘤患者的疗效监测及其预后价值

任 梅, 石培民, 谢 静, 季 国, 李 娟, 叶春美, 许 荟 (泰兴市人民医院血液内科, 安徽阜阳 236000)

**摘要:** **目的** 探讨 C-X-C 基序趋化因子配体 9 (C-X-C motif chemokine ligand 9, CXCL9) 和白细胞介素-34 (interleukin-34, IL-34) 在多发性骨髓瘤 (multiple myeloma, MM) 患者血清中的表达及其诊断、疗效监测、预后诊断价值。**方法** 选取 2017 年 6 月~2019 年 1 月在泰兴市人民医院进行治疗的 MM 患者 101 例为研究组, 另纳入进行健康体检的志愿者 95 例为对照组。采用酶联免疫法检测 CXCL9 和 IL-34 水平; 利用受试者工作特征 (receiver operating characteristic, ROC) 曲线评价血清 CXCL9 和 IL-34 水平对 MM 的诊断价值; 利用 Kaplan-Meier 法分析 MM 患者血清中 CXCL9 和 IL-34 表达与患者生存时间的关系; 采用多因素 COX 回归风险模型分析影响 MM 患者预后的因素。**结果** 与对照组比较, MM 患者血清中 CXCL9 ( $950.56 \pm 180.11$  pg/ml vs  $273.03 \pm 50.19$  pg/ml) 和 IL-34 ( $15.53 \pm 4.26$  pg/ml vs  $3.05 \pm 0.81$  pg/ml) 表达水平升高, 差异具有统计学意义 ( $t=35.391, 28.077$ , 均  $P<0.05$ ); 与化疗前比较, 治疗获益组化疗后患者血清 CXCL9 ( $341.21 \pm 44.76$  pg/ml vs  $923.21 \pm 175.78$  pg/ml) 和 IL-34 表达水平 ( $4.21 \pm 0.59$  pg/ml vs  $14.96 \pm 4.10$  pg/ml) 下降, 差异具有统计学意义 ( $t=44.746, 32.924$ , 均  $P<0.05$ ); 治疗未获益组化疗后患者血清 CXCL9 ( $774.83 \pm 169.45$  pg/ml vs  $999.95 \pm 187.93$  pg/ml) 和 IL-34 表达水平 ( $12.17 \pm 3.65$  pg/ml vs  $16.57 \pm 4.55$  pg/ml) 下降, 差异具有统计学意义 ( $t=13.692, 11.365$ , 均  $P<0.05$ ); 与治疗未获益组相比, 治疗获益组患者化疗后血清中 CXCL9, IL-34 表达水平均较低 ( $t=19.508, 17.247$ , 均  $P<0.05$ ); MM 患者血清中 CXCL9 和 IL-34 表达与 D-S 分期、ISS, R-ISS, 乳酸脱氢酶 (lactate dehydrogenase, LDH)、清蛋白和血钙有关 ( $t=3.029 \sim 7.219$ , 均  $P<0.05$ ); ROC 结果显示, CXCL9 和 IL-34 诊断 MM 患者的曲线下面积 (area under curve, AUC) 分别为 0.841, 0.869; 对应的敏感度分别为 92.08%, 84.16%; 特异度分别为 83.16%, 91.58%。二者联合诊断 MM 患者的 AUC 为 0.915, 对应的敏感度和特异度分别为 94.06%, 74.74%; Kaplan-Meier 分析结果显示, CXCL9 低表达组患者三年累积生存率 81.40% (35/43) 显著高于高表达组的 58.62% (34/58), 差异有统计学意义 (Log rank  $\chi^2=6.580, P=0.010$ )。IL-34 低表达组患者三年累积生存率 79.17% (38/48) 显著高于高表达组的 58.49% (31/53), 差异有统计学意义 (Log rank  $\chi^2=5.658, P=0.017$ ); 多因素 COX 风险回归模型分析结果显示, CXCL9, IL-34,  $\beta 2$ -微球蛋白、血钙、血肌酐和 LDH 均为影响 MM 患者预后的独立危险因素 ( $P<0.05$ )。**结论** MM 患者血清中 CXCL9 和 IL-34 均呈高表达, 二者表达对 MM 患者的疗效监测、诊断及预后评估具有较高的辅助价值。

**关键词:** 多发性骨髓瘤; C-X-C 基序趋化因子配体 9; 白细胞介素-34

**中图分类号:** R733.3; R730.43 **文献标识码:** A **文章编号:** 1671-7414 (2023) 05-127-06

**doi:** 10.3969/j.issn.1671-7414.2023.05.024

## Serum CXCL9 and IL-34 Levels in Multiple Myeloma Patients for Monitoring Efficacy and Prognostic Value

REN Mei, SHI Peimin, XIE Jing, JI Guo, LI Juan, YE Chunmei, XU Hui

(Department of Hematology, Taixing People's Hospital, Anhui Fuyang 236000, China)

**Abstract:** **Objective** To investigate the expression of C-X-C motif chemokine ligand 9 (CXCL9) and interleukin-34 (IL-34) in the serum of patients with multiple myeloma (MM) and their diagnostic value in diagnosis, efficacy monitoring and prognosis. **Methods** A total of 101 patients with MM who were treated in Taixing People's Hospital from June 2017 to January 2019 were selected as the study group, and 95 volunteers for physical examination were selected as the control group. The levels of CXCL9 and IL-34 were detected by ELISA, the diagnostic value of CXCL9 and IL-34 in serum for MM was evaluated by ROC curve. Kaplan-Meier method was used to analyze the relationship between the expression of CXCL9, IL-34 and the survival time of MM patients. Multivariate COX regression risk model was applied to analyze the factors affecting the prognosis of MM patients. **Results** Compared with the control group, the serum levels of CXCL9 ( $950.56 \pm 180.11$  pg/ml vs  $273.03 \pm 50.19$  pg/ml) and IL-34 ( $15.53 \pm 4.26$  pg/ml vs  $3.05 \pm 0.81$  pg/ml) in MM patients were increased, the difference was statistically significant ( $t=35.391$ ,

**基金项目:** 泰兴市人民医院资助项目 (编号: try1914): 铁代谢相关指标在缺铁性贫血及慢性贫血诊断中的应用价值。

**作者简介:** 任梅 (1991-), 女, 硕士研究生, 主治医师, 研究方向: 血液内科, E-mail: f5g4t0@sina.com。

**通讯作者:** 石培民, E-mail: chuanglinluo8@163.com。

28.077, all  $P < 0.05$ ). Compared with before chemotherapy, serum CXCL9 ( $341.21 \pm 44.76$  pg/ml vs  $923.21 \pm 175.78$  pg/ml) and IL-34 expression levels ( $4.21 \pm 0.59$  pg/ml vs  $14.96 \pm 4.10$  pg/ml) decreased in patients in the treatment-benefited group after chemotherapy, with statistically significant differences ( $t=44.746$ ,  $32.924$ , all  $P < 0.05$ ), and serum CXCL9 ( $774.83 \pm 169.45$  pg/ml vs  $999.95 \pm 187.93$  pg/ml) and IL-34 expression levels ( $12.17 \pm 3.65$  pg/ml vs  $16.57 \pm 4.55$  pg/ml) decreased in patients in the treatment-naïve group after chemotherapy, with statistically significant difference ( $t=13.692$ ,  $11.365$ , all  $P < 0.05$ ). Serum expression levels of CXCL9 and IL-34 were lower in patients in the treatment-benefit group after chemotherapy compared to the treatment-naïve group ( $t=19.508$ ,  $17.247$ , all  $P < 0.05$ ). The expression of CXCL9 and IL-34 in serum of MM patients was related to D-S stage, ISS, R-ISS, lactate dehydrogenase (LDH), serum albumin and serum calcium ( $t=3.029 \sim 7.219$ , all  $P < 0.05$ ). ROC results showed that the area under curve (AUC) of CXCL9 and IL-34 in diagnosing MM patients was 0.841 and 0.869 respectively, with corresponding sensitivity of 92.08% and 84.16%, specificity of 83.16% and 91.58%, respectively. The AUC of MM patients diagnosed by the two methods was 0.915, the corresponding sensitivity and specificity was 94.06% and 74.74%, respectively. Kaplan-Meier analysis showed that the 3-year cumulative survival rate of patients with low CXCL9 expression was 81.40% (35/43), which was greatly higher than 58.62% (34/58) of patients with high CXCL9 expression (Log rank  $\chi^2=6.580$ ,  $P=0.010$ ). The 3-year cumulative survival rate of patients with low IL-34 expression was 79.17% (38/48), which was greatly higher than that of patients with high IL-34 expression 58.49% (31/53) (Log rank  $\chi^2=5.658$ ,  $P=0.017$ ). The analysis result of multifactor COX risk regression model showed that CXCL9, IL-34,  $\beta$  2-microglobulin, serum calcium, serum creatinine and LDH were independent risk factors affecting the prognosis of MM patients ( $P < 0.05$ ). **Conclusion** CXCL9 and IL-34 were highly expressed in the serum of patients with MM. The expression of CXCL9 and IL-34 has a high auxiliary value for efficacy monitoring, diagnosis and prognosis evaluation of MM patients.

**Keywords:** multiple myeloma; C-X-C motif chemokine ligand 9; interleukin-34

多发性骨髓瘤 (multiple myeloma, MM) 是一种以骨髓微环境中浆细胞克隆增殖为特征的血液恶性肿瘤<sup>[1]</sup>, 占所有恶性肿瘤的 1.3% 和血液系统肿瘤的 15%<sup>[2-3]</sup>。MM 的早期临床表现无特异性, 随着病情发展, 可出现骨痛、病理性骨折、肝、脾、肾病变等症状, 容易因误诊而延误治疗, 造成 MM 患者五年生存率仍然较低<sup>[4-5]</sup>。因此, 寻找能够准确诊断 MM, 评估疾病进展和确定患者预后的有效生物标志物尤为重要。C-X-C 基序趋化因子配体 9 (C-X-C motif chemokine ligand 9, CXCL9) 是 CXC 趋化因子亚家族成员之一, 在炎症条件下可由肿瘤微环境中的髓细胞产生, 对 T 淋巴细胞具有趋化作用, 并在肿瘤进展中发挥促癌作用<sup>[6-8]</sup>。白细胞介素-34 (interleukin-34, IL-34) 具有促进巨噬细胞增殖、分化及多种炎症因子分泌的作用<sup>[9]</sup>。而炎症反应是影响肿瘤微环境的重要部分, 研究报道炎症因子可间接反映骨髓微环境情况<sup>[10]</sup>, 推测 CXCL9 和 IL-34 在 MM 中可能发挥重要作用。本研究旨在通过检测 MM 患者血清中 CXCL9 和 IL-34 的表达情况, 探讨其对 MM 疾病的诊断、疗效监测以及预后评估价值。

## 1 材料与方法

**1.1 研究对象** 选取 2017 年 6 月 ~ 2019 年 1 月在泰兴市人民医院进行治疗的 MM 患者为研究组, 男性 54 例, 女性 47 例, 年龄  $51 \sim 78$  ( $60.80 \pm 5.40$ ) 岁。另外选取与患者性别和年龄匹配的健康体检志愿者 95 例为对照组, 男性 48 例, 女性 47 例, 年龄  $52 \sim 80$  ( $60.18 \pm 6.80$ ) 岁。纳入标准: ①研究组所有患者均符合《中国多发性骨髓瘤诊断与治疗

指南 (2017 年修订版)》中规定的相关诊断标准<sup>[11]</sup>; ② MM 患者均经活检证实; ③所有患者均接受硼替佐米基础化疗 (3 次以上)。排除标准: ①并发其他恶性肿瘤; ②并发其他血液系统疾病的患者; ③严重的心、肝、肾等脏器疾病; ④妊娠期 MM 患者; ⑤临床资料不完整者。研究经我院道德伦理委员会批准通过, 符合《世界医学协会赫尔辛基宣言》。

**1.2 仪器与试剂** CXCL9 ELISA 试剂盒 (E-EL-H6062, Elabscience); IL-34 ELISA 试剂盒 (EH2043, FineTest); 全自动生化分析仪 (型号 Cobase 701, 罗氏)。

## 1.3 方法

**1.3.1 标本采集:** 收集 MM 患者化疗前及化疗结束 2 周后的静脉血样本  $4 \sim 5$  ml, 健康体检者于体检当日清晨采集空腹静脉血  $4 \sim 5$  ml, 采集后 2 h 内处理,  $2\ 400$  r/min 离心 10 min。血清样本保存在  $-80^\circ\text{C}$ , 供进一步使用。整理入组患者临床资料包括: 年龄、性别、D-S 分期、ISS 及 R-ISS 分期、乳酸脱氢酶 (LDH)、血红蛋白、血钙、清蛋白、肌酐、血清  $\beta$  2-微球蛋白、轻链类型、免疫分型等。**1.3.2 血清中 CXCL9, IL-34 水平检测:** 采用酶联免疫吸附法 (ELISA) 检测血清中 CXCL9, IL-34 水平。检测步骤按照试剂盒说明书严格进行。

**1.3.3 随访及疗效评估:** 随访开始时间从诊断日计算, 采用门诊或电话的方式每 3 个月随访一次, 截止时间为 2022 年 1 月, 终点事件定义为患者死亡。

**疗效评估:** 患者接受化疗后出现病情进展 (progressive disease, PD) 或未得到有效控制归入治疗未获益组; 患者接受化疗后出现完全缓解 (complete response, CR)、部分缓解 (partial re-

sponse, PR) 或疗效稳定 (stable disease, SD) 归入治疗获益组。

1.4 统计学分析 本研究采用 SPSS 20.0 统计软件对所得数据进行处理。两组独立资料、正态方差齐计量资料均以均数  $\pm$  标准差 ( $\bar{x} \pm s$ ) 表示, 采用  $t$  检验, 多组数据比较利用单因素方差分析; 化疗前后患者血清 CXCL9 和 IL-34 水平比较, 采用配对  $t$  检验; 采用 ROC 曲线分析血清 CXCL9 和 IL-34 对 MM 的诊断效果。Kaplan-Meier 法分析 MM 患者血清中不同 CXCL9 和 IL-34 表达水平与患者生存时间的关系, 并绘制生存曲线; 多因素 COX 回归风险模型分析 MM 患者的预后影响因素。  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

2.1 MM 患者化疗前血清中 CXCL9 和 IL-34 的表达及对 MM 的诊断价值分析 MM 患者血清 CXCL9 ( $950.56 \pm 180.11$  pg/ml), IL-34 表达水平 ( $15.53 \pm 4.26$  pg/ml) 较对照组明显升高 ( $273.03 \pm 50.19$  pg/ml,  $3.05 \pm 0.81$  pg/ml), 差异具有统计学意义 ( $t=35.391, 28.077; P=0.000, 0.019$ )。见图 1。ROC 结果显示, CXCL9 和 IL-34 诊断 MM 的 AUC 分别为 0.841 (95%CI: 0.782 ~ 0.889), 0.869 (95%CI: 0.814 ~ 0.913), 截断值分别为 386.89 pg/ml, 4.75 pg/

ml。对应的敏感度分别为 92.08%, 84.16%, 特异度分别为 83.16%, 91.58%。二者联合诊断 MM 的 AUC 为 0.915 (95%CI: 0.866 ~ 0.950), 对应的敏感度和特异度分别为 94.06% 和 74.74%。高于 CXCL9 ( $z=42.168, P=0.030$ ) 和 IL-34 ( $z=1.569, P=0.117$ ) 任一单项指标。

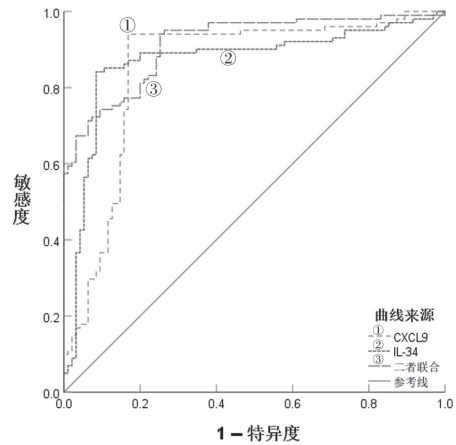


图1 化疗前血清中 CXCL9, IL-34 水平诊断 MM 的 ROC 曲线

2.2 化疗前血清中 CXCL9 和 IL-34 表达与 MM 患者临床病理参数的关系 见表 1。CXCL9 和 IL-34 在 MM 患者血清中的表达与患者 D-S 分期、ISS, R-ISS, LDH, 清蛋白、血钙有关 (均  $P < 0.05$ )。

表1 MM 患者化疗前血清中 CXCL9, IL-34 表达与临床病理参数的关系 ( $\bar{x} \pm s$ , pg/ml)

类别	n	IL-34	F/t	P	CXCL9	F/t	P
性别							
男	54	957.69 $\pm$ 184.42			16.04 $\pm$ 4.35		
女	47	942.37 $\pm$ 175.15	0.426	0.671	14.94 $\pm$ 4.16	1.294	0.199
年龄 (岁)							
>60	46	955.83 $\pm$ 186.10			16.18 $\pm$ 4.36		
$\leq 60$	55	946.16 $\pm$ 175.11	0.269	0.789	14.99 $\pm$ 4.18	1.397	0.165
D-S 分期							
I + II	18	726.16 $\pm$ 135.25			10.27 $\pm$ 4.02		
III	83	999.23 $\pm$ 189.84	5.782	0.000	16.67 $\pm$ 4.31	5.776	0.000
ISS							
I + II	32	870.83 $\pm$ 188.45			11.03 $\pm$ 4.06		
III	69	987.54 $\pm$ 176.24	3.029	0.003	17.62 $\pm$ 4.36	7.219	0.000
R-ISS							
I + II	79	917.87 $\pm$ 182.88			14.41 $\pm$ 3.92		
III	22	1 067.95 $\pm$ 170.18	3.454	0.001	19.55 $\pm$ 5.48	4.960	0.000
免疫球蛋白分型							
IgG	43	919.65 $\pm$ 160.92			14.56 $\pm$ 3.87		
IgA	28	945.63 $\pm$ 174.86			15.48 $\pm$ 4.32		
IgD	4	972.87 $\pm$ 188.89	1.184	0.319	16.26 $\pm$ 4.41	1.933	0.129
轻链型							
轻链型	26	1 003.56 $\pm$ 216.15			17.09 $\pm$ 4.82		
$\beta 2$ -微球蛋白 (mg/L)							
>3.5	66	953.74 $\pm$ 184.32			15.83 $\pm$ 3.92		
$\leq 3.5$	35	944.57 $\pm$ 172.18	0.243	0.808	14.97 $\pm$ 4.90	0.961	0.339
轻链类型							
$\kappa$	57	941.29 $\pm$ 185.11			16.23 $\pm$ 4.41		
$\lambda$	44	962.57 $\pm$ 173.64	0.588	0.558	14.63 $\pm$ 4.07	1.869	0.065
血红蛋白 (g/L)							
<85	37	972.48 $\pm$ 186.43			16.31 $\pm$ 4.42		
$\geq 85$	64	937.89 $\pm$ 176.46	0.930	0.355	15.08 $\pm$ 4.17	1.397	0.165
血肌酐 ( $\mu$ mol/L)							
<176	80	933.01 $\pm$ 182.73			15.14 $\pm$ 4.23		
$\geq 176$	21	1 017.42 $\pm$ 170.15	1.910	0.059	17.01 $\pm$ 4.39	1.789	0.077
LDH (U/L)							
<230	67	901.07 $\pm$ 189.03			14.54 $\pm$ 4.22		
$\geq 230$	34	1 048.08 $\pm$ 162.54	3.865	0.000	17.49 $\pm$ 4.35	3.286	0.001
清蛋白 (g/L)							
$\geq 35$	46	871.15 $\pm$ 192.34			12.25 $\pm$ 3.77		
<35	55	1 016.98 $\pm$ 169.89	4.045	0.000	18.28 $\pm$ 4.67	7.044	0.000
血钙 (mmol/L)							
$\geq 2.65$	77	986.75 $\pm$ 188.48			16.86 $\pm$ 4.34		
<2.65	24	834.45 $\pm$ 153.26	3.601	0.000	11.26 $\pm$ 4.01	5.616	0.000

2.3 患者血清 CXCL9, IL-34 水平与化疗疗效的关系 见表2。与化疗前相比,治疗获益组和治疗未获益组化疗后患者血清 CXCL9 和 IL-34 表达水平显著下降,差异具有统计学意义 ( $t=44.746, 32.924, 13.692, 11.365$ , 均  $P=0.000$ )。与治疗未获益组相比,治疗获益组患者化疗后血清中 CXCL9 和 IL-34 表达水平均较低,差异具有统计学意义 ( $t=19.508, 17.247$ , 均  $P=0.000$ )。

表2 患者血清 CXCL9, IL-34 水平与化疗疗效的关系 ( $\bar{x} \pm s$ , ng/ml)

组别		<i>n</i>	CXCL9	IL-34
治疗获益组	化疗前	65	923.21 ± 175.78	14.96 ± 4.10
	化疗后	65	341.21 ± 44.76	4.21 ± 0.59
治疗未获益组	化疗前	36	999.95 ± 187.93	16.57 ± 4.55
	化疗后	36	774.83 ± 169.45	12.17 ± 3.65

2.4 MM 患者化疗前血清 CXCL9 和 IL-34 水平与预后的关系 101 例 MM 患者共随访 36 个月,随访期间无失访病例,统计共生存 69 例,死亡 32 例,生存率为 68.32%。CXCL9, IL-34 均以在 MM 患者血清中表达均值为分组标准,超出该范围判定为高表达组,低于该范围为低表达组。其中 CXCL9 低表达组 43 例,高表达组 58 例;IL-34 低表达组 48 例,高表达组 53 例。见图2。绘制三年生存曲线, Kaplan-Meier 分析结果显示, CXCL9 低表达组患者三年累积生存率 81.40% (35/43), 显著高于高表达组的 58.62% (34/58), 差异有统计学意义 (Log rank  $\chi^2=6.580, P=0.010$ )。IL-34 低表达组患者三年累积生存率 79.17% (38/48), 显著高于高表达组的 58.49% (31/53), 差异有统计学意义 (Log rank  $\chi^2=5.658, P=0.017$ )。

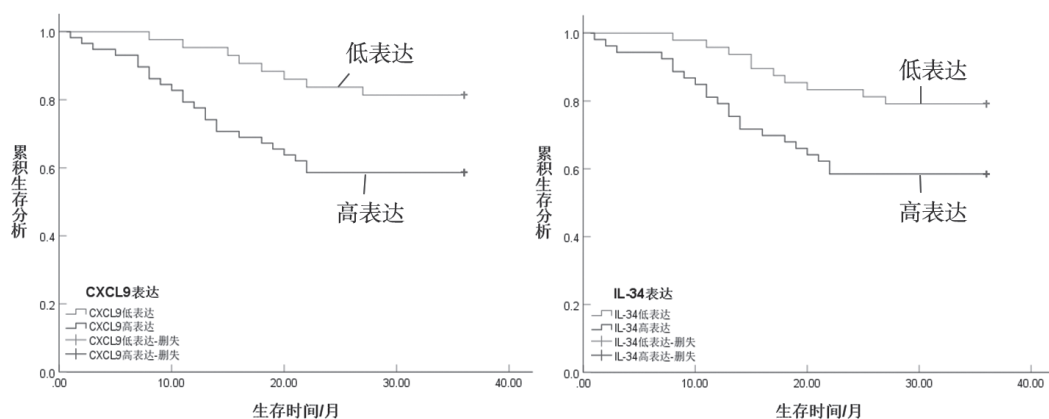


图2 化疗前血清 CXCL9, IL-34 水平与预后的关系

2.5 MM 患者生存状况的 COX 回归分析 见表3。单因素 COX 风险回归模型分析结果显示,患者 CXCL9, IL-34,  $\beta 2$ -微球蛋白、血钙、血肌酐和 LDH 与 MM 患者预后相关 (均  $P<0.05$ )。多因

素 COX 风险回归模型分析结果显示, CXCL9, IL-34,  $\beta 2$ -微球蛋白、血钙、血肌酐和 LDH 均为影响 MM 患者预后的独立危险因素 (均  $P<0.05$ )。

表3 MM 患者生存状况的 COX 回归分析

类别	单因素 COX 风险回归模型			多因素 COX 风险回归模型		
	HR	95%CI	P 值	HR	95%CI	P 值
年龄	1.662	0.865 ~ 3.192	0.127	-	-	-
性别 (男 vs 女)	1.072	0.558 ~ 2.059	0.835	-	-	-
D-S (I + II vs III)	1.453	0.390 ~ 5.413	0.578	-	-	-
ISS (I + II vs III)	1.213	0.631 ~ 2.329	0.562	-	-	-
R-ISS (I + II vs III)	1.612	0.663 ~ 3.917	0.292	-	-	-
免疫球蛋白分型 (IgG/IgA/IgD/轻链型)	1.414	0.736 ~ 2.716	0.298	-	-	-
$\beta 2$ -微球蛋白 (>3.5 mg/L vs ≤ 3.5 mg/L)	2.335	1.151 ~ 4.738	0.018	2.431	1.040 ~ 5.695	0.040
轻链类型 (κ vs λ)	1.359	0.707 ~ 2.610	0.356	-	-	-
血钙 (>2.65 mmol/L vs ≤ 2.65 mmol/L)	2.114	1.101 ~ 4.060	0.025	2.343	1.002 ~ 5.475	0.049
血红蛋白 (≤ 85 g/L vs >85 g/L)	1.535	0.799 ~ 2.948	0.198	-	-	-
血肌酐 (>176 μmol/L vs ≤ 176 μmol/L)	2.358	1.559 ~ 3.566	0.000	1.794	1.186 ~ 2.713	0.006
LDH (>230 U/L vs ≤ 230 U/L)	2.185	1.138 ~ 4.196	0.019	2.656	1.137 ~ 6.206	0.024
清蛋白 (≤ 35 g/L vs >35 g/L)	2.005	0.969 ~ 4.149	0.061	-	-	-
CXCL9 (高表达 vs 低表达)	2.302	1.095 ~ 4.839	0.028	2.159	1.124 ~ 4.147	0.021
IL-34 (高表达 vs 低表达)	1.677	1.009 ~ 1.148	0.024	1.848	1.222 ~ 2.795	0.004



### 3 讨论

MM 发病率在世界范围内不断增加<sup>[12-13]</sup>, 尽管蛋白酶体抑制剂、免疫调节药物和单克隆抗体等对 MM 的治疗取得了显著进展, 但由于大多数患者反复复发, MM 仍然无法治愈<sup>[14-15]</sup>。此外, 由于该病的异质性, 导致患者预后不同<sup>[16]</sup>。因此, 研究新的生物标志物来诊断 MM 的预后, 以帮助改善 MM 的预后和治疗。

IL-34 是白细胞介素家族的一员, 由多种细胞产生, 包括巨噬细胞、成纤维细胞和肝细胞<sup>[17]</sup>。IL-34 的失调与多种疾病有关, 包括炎性肠病、类风湿关节炎、慢性心力衰竭和缺血/再灌注损伤引起的急性肾损伤等<sup>[18-19]</sup>。本研究结果显示 MM 患者血清中 IL-34 表达水平高于健康人群, 在进行治疗后, 治疗获益组 MM 患者血清中 IL-34 表达水平明显降低, 表明患者在进行治疗后肿瘤生长得到有效控制, 因此 IL-34 表达水平降低, 提示 IL-34 可能作为判断 MM 患者化疗疗效的独立生物标志物。通过与 MM 患者临床病理特征相关性分析可知, IL-34 表达与 D-S 分期、ISS, R-ISS, LDH, 清蛋白和血钙有关, 提示 IL-34 反映了疾病的活动性, 其表达异常与肿瘤转移、增殖等过程有关, 其作用机制可能是炎症细胞因子分泌过量对细胞 DNA 造成一定程度损伤, 导致肿瘤细胞的免疫逃逸及快速增殖, 进而参与肿瘤进展; ROC 结果发现 IL-34 对诊断 MM 疾病有良好的敏感度和特异度, 可能作为诊断疾病的潜在标志物。绘制生存曲线, 分析结果显示 IL-34 低表达患者三年累积生存率显著高于高表达患者, 提示 IL-34 是 MM 预后的重要指标, 其表达升高不利于患者生存预后, 临床可通过降低 IL-34 表达水平, 降低 MM 患者不良预后发生率, 提高生存率。

CXCL9 是一种被 IFN- $\gamma$  诱导产生的单核因子, 作用是诱导趋化, 促进白细胞增殖和分化, 引起组织外渗。近年来研究发现 CXCL9 在多种癌症类型中存在异常表达, 且与多种癌症疾病的临床病理特征相关<sup>[20-21]</sup>。因此, CXCL9 可能在肿瘤的发生、生长和转移过程中起作用, 并可能作为肿瘤的基本预后因素。然而, CXCL9 在 MM 中的作用及其可能的分子机制尚未得到解释, 因此有必要进一步探索。在本研究中 CXCL9 表达水平相较于健康人群升高, 在治疗获益组 MM 患者血清中表达显著降低, 提示 CXCL9 参与 MM 疾病发生, 通过检测化疗前后 CXCL9 的水平可以反映患者化疗疗效, 可能作为判断 MM 患者疗效监测的辅助指标。CXCL9 表达与 D-S 分期、ISS, R-ISS, LDH, 清蛋白和血钙有关, 表明临床可通过检测 CXCL9 的表达水平反映疾病进展, 其作用机制可能是 CXCL9 表达升高后刺激肿瘤细胞增殖, 此外可能通过降解细胞外基

质等诱导肿瘤细胞的侵袭和迁移<sup>[22]</sup>, 具体机制需要进一步研究。基于本研究结果, 我们有理由认为, 若 MM 患者血清 CXCL9 和 IL-34 水平持续升高, 应警惕骨髓内浆细胞恶性增生能力不断增强, 病情处于进展中。预测效能分析显示 CXCL9 与 IL-34 联合诊断 MM 患者的 AUC 高于二者单独指标检测诊断效能, 表明二者联合检测可提高疾病诊断的敏感度及特异度, 对 MM 的早期诊断具有重要参考价值。此外, CXCL9 高表达患者三年累积生存率显著低于低表达患者, 提示 CXCL9 高表达不利于患者预后, 有可能作为预测患者预后不良的潜在生物指标, 临床医师可通过调控 CXCL9 的表达, 改善患者的预后; 研究发现 CXCL9, IL-34,  $\beta 2$ -微球蛋白、血钙、血肌酐和 LDH 均是影响 MM 患者预后的独立危险因素, 进一步表明 CXCL9 和 IL-34 表达异常与 MM 疾病发生发展及预后密切相关。临床可根据以上危险因素制定适合患者的有效治疗方案, 以期改善患者的预后。

综上所述, MM 患者血清中 CXCL9 和 IL-34 均呈高表达, 二者与 MM 患者临床特征及预后密切相关, 联合检测二者表达对 MM 早期诊断、疗效监测及生存预后具有重要意义, 并可为 MM 致病机制的深入研究提供新思路。但本研究纳入的 MM 病例数量少、随访时间不够长, 需要更长时间的随访和更大的样本量来进一步验证研究结果。

### 参考文献:

- [1] CHANUKUPPA V, TAWARE R, TAUNK K, et al. Proteomic alterations in multiple myeloma: a comprehensive study using bone marrow interstitial fluid and serum samples[J]. *Front Oncol*, 2021, 10: 566804.
- [2] ROBAK P, DRÓD I, JARYCH D, et al. The value of serum microRNA expression signature in predicting refractoriness to bortezomib-based therapy in multiple myeloma patients[J]. *Cancers*, 2020, 12(9): 2569.
- [3] JEW S, BUJARSKI S, SOOF C, et al. Estimating a normal reference range for serum B-cell maturation antigen levels for multiple myeloma patients [J]. *Br J Haematol*, 2021, 192(6): 1064-1067.
- [4] LI Guangbao, YIN Jianwen, WU Zutong, et al. Expression level of miRNA in the peripheral blood of patients with multiple myeloma and its clinical significance [J]. *Am J Transl Res*, 2021, 13(5):5343-5349.
- [5] 于艳, 何萌, 杨晶, 等. 多发性骨髓瘤患者血清 miR-1246 和 miR-4449 的表达及临床意义 [J]. *现代检验医学杂志*, 2022, 37(2): 85-87, 92.
- [6] YU Yan, HE Meng, YANG Jing, et al. Expression and clinical significance of serum miR-1246 and miR-4449 in patients with multiple myeloma [J]. *Journal of Modern Laboratory Medicine*, 2022, 37(2): 85-87, 92.
- [6] 常晓莉, 胡媛. CXCL9/10 在头颈鳞状细胞癌中的表

- 达及其与临床病理特征、HPV16感染的相关性[J]. 广西医学, 2022, 44(18): 2077-2080.
- CHANG Xiaojing, HU Yuan. Expressions of C-X-C motif chemokine ligand 9/10 in head and neck squamous cell carcinoma and their correlation with clinicopathological features and HPV16 infection [J]. Guangxi Medical Journal, 2022, 44(18):2077-2080.
- [7] 宋雪, 席子涵, 李婷, 等. 肝内胆管癌患者血清 CXCL9 和 IFN- $\gamma$  水平变化及其临床意义探讨 [J]. 实用肝脏病杂志, 2021, 24(5):741-744.
- SONG Xue, XI Zihan, LI Ting, et al. Clinical implication of serum CXCL9 and IFN- $\gamma$  levels in patients with intrahepatic cholangiocarcinoma [J]. Journal of Practical Hepatology, 2021, 24 (5):741-744.
- [8] 冉岑霞, 刘思恒, 李佳, 等. 弥漫性大 B 细胞淋巴瘤患者组织中 CXCL9 和 CXCR3 表达与临床病理特征及预后的关系 [J]. 西部医学, 2022, 34(10): 1450-1455.
- RAN Cenxia, LIU Siheng, LI Jia, et al. The relationship between the expression of CXCL9 and CXCR3 and clinicopathological characteristics and prognosis in the tissues of patients with diffuse large B-cell lymphoma [J]. Medical Journal of West China, 2022, 34(10):1450-1455.
- [9] 刘林, 蒋秋, 田冰, 等. 血清 IL-34 与活动性肺结核严重程度的相关性及其疗效判断价值 [J]. 中国临床研究, 2022, 35(8): 1102-1105, 1110.
- LIU Lin, JIANG Qiu, TIAN Bing, et al. The correlation between serum IL-34 and the severity of active pulmonary tuberculosis and its therapeutic value [J]. Chinese Journal of Clinical Research, 2022, 35(8):1102-1105, 1110.
- [10] 王晓雪, 王芝涛, 秦慧. 血小板与淋巴细胞比值在 多发性骨髓瘤预后中的价值 [J]. 医学信息, 2022, 35(12):109-112.
- WANG Xiaoxue, WANG Zhitao, QIN Hui. Prognostic value of platelet to lymphocyte ratio in multiple myeloma [J]. Journal of Medical Information, 2022, 35(12):109-112.
- [11] 陈文明. 《中国多发性骨髓瘤诊治指南 (2017 年修订)》复发/难治骨髓瘤治疗部分的解读 [J]. 中华内科杂志, 2017, 56(11): 799-800.
- CHEN Wenming. Interpretation of the treatment of relapsed/refractory myeloma in *Chinese Guidelines for Diagnosis and Treatment of Multiple Myeloma* (Revised in 2017) [J]. Chinese Journal of Internal Medicine, 2017, 56(11):799-800.
- [12] ZHANG Weilong, LIN Yuansheng, LIU Xiaoni, et al. Prediction and prognostic significance of BCAR3 expression in patients with multiple myeloma [J]. J Transl Med, 2018, 16(1): 363.
- [13] TARRAGÓN B, YE Nan, GALLAGHER M, et al. Effect of high cut-off dialysis for acute kidney injury secondary to cast nephropathy in patients with multiple myeloma: a systematic review and meta-analysis [J]. Clin Kidney J, 2020, 14(8): 1894-1900.
- [14] LEE J Y, RYU D, LIM S W, et al. Exosomal miR-1305 in the oncogenic activity of hypoxic multiple myeloma cells: a biomarker for predicting prognosis [J]. J Cancer, 2021, 12(10): 2825-2834.
- [15] 何进, 张艳, 申娟娟, 等. 多发性骨髓瘤患者血清可溶性 PD-L1 水平在辅助诊断及临床分型的价值研究 [J]. 现代检验医学杂志, 2021, 36(2):15-18, 110.
- HE Jin, ZHANG Yan, SHEN Xianjuan, et al. Value of blood soluble PD-L1 in the auxiliary diagnosis and clinical subtype of multiple myeloma [J]. Journal of Modern Laboratory Medicine, 201, 36(2):15-18, 110.
- [16] 王娟, 曾爱明, 梁树芬. 血清 HMGB1, sRAGE 在初诊多发性骨髓瘤的诊断、疗效监测及预后中的价值 [J]. 中国实验血液学杂志, 2022, 30(2): 493-500.
- WANG Juan, ZENG Aiming, LIANG Shufen. The value of serum HMGB1 and sRAGE in the diagnosis, efficacy monitoring and prognosis of newly diagnosed multiple myeloma [J]. Journal of Experimental Hematology, 2022, 30(2):493-500.
- [17] LIU Kehui, DING Yezhou, WANG Yun, et al. Combination of IL-34 and AFP improves the diagnostic value during the development of HBV related hepatocellular carcinoma[J]. Clinical and Experimental Medicine, 2022 .DOI: 10.1007/s10238-022-00810-7.
- [18] 朱庆焕, 邓丹琪. IL-34 在系统性红斑狼疮和类风湿性关节炎发病中的研究现状 [J]. 中国皮肤性病学杂志, 2021, 35(12): 1329-1335.
- ZHU Qinghuan, DENG Danqi. IL-34 in systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis [J]. The Chinese Journal of Dermatovenereology, 2021, 35(12): 1329-1335.
- [19] LIU Qinghua, ZHANG Ying, ZHANG Jiwei, et al. Inverse correlation between interleukin-34 and gastric cancer, a potential biomarker for prognosis [J]. Cell Biosci, 2020, 10: 94.
- [20] ZHANG Yanwei, SUN Beibei, HU Minjuan, et al. CXCL9 as a prognostic inflammatory marker in early-stage lung adenocarcinoma patients[J]. Front Oncol. 2020, 10:1049.
- [21] LI Yongchao, WU Tinghui, GONG Shuijuan, et al. Analysis of the prognosis and therapeutic value of the CXC chemokine family in head and neck squamous cell carcinoma [J]. Front Oncol. 2021, 10:570736.
- [22] 朱杰, 李春树, 畅智慧. 肝癌介入治疗患者血清 CXC 趋化因子配体 9 和血管内皮生长因子的表达水平及意义 [J]. 中国肿瘤临床与康复, 2022, 29(4): 403-406.
- ZHU Jie, LI Chunshu, CHANG Zhihui. Expression of CXC chemokine ligand 9 and vascular endothelial growth factor in patients with liver cancer treated with interventional therapy[J]. Chinese Journal of Clinical Oncology and Rehabilitation, 2022, 29(4):403-406.

收稿日期: 2022-12-15

修回日期: 2023-03-10