

doi:10.3969/j.issn.1005-3697.2021.07.024

❖ 临床研究 ❖

MCL-1 与 HMGB1 对以硼替佐米为基础一线治疗的多发性骨髓瘤患者预后分析

聂泽强, 马爻芳, 李乐, 段丽祥

(运城市中心医院血液内科, 山西 运城 044000)

【摘要】目的: 探讨髓样细胞白血病蛋白-1 (MCL-1)、高迁移率族蛋白 B1 (HMGB1) 对以硼替佐米为基础一线治疗的多发性骨髓瘤 (MM) 患者预后的评估价值。**方法:** 回顾性分析接受硼替佐米为基础一线治疗的 50 例 MM 患者的临床数据, 分析外周血 MCL-1、HMGB1 水平与 D-S 分期、治疗疗效及预后的关系。**结果:** 随着 D-S 分期提高, 患者血清 MCL-1、HMGB1 水平均逐渐增高, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 血清 MCL-1、HMGB1 水平均与治疗疗效相关 ($P < 0.05$); MCL-1 < 60.21 组、HMGB1 < 231.58 组患者中位总生存期 (OS) 时间分别为 39 个月、37 个月, 分别高于 MCL-1 ≥ 60.21 组、HMGB1 ≥ 231.58 组的 33 个月、32 个月, 差异均有统计学意义 ($P < 0.05$)。多因素 Cox 回归分析显示, MCL-1、HMGB1 水平是 MM 患者预后的独立预测因素 ($P < 0.05$)。**结论:** MCL-1、HMGB1 是 MM 患者预后的预测因素, 高 MCL-1、HMGB1 水平可提示较差的 OS。

【关键词】 多发性骨髓瘤; 髓样细胞白血病蛋白-1; 高迁移率族蛋白 B1; 硼替佐米

【中图分类号】 R733.3 **【文献标志码】** A

Prognostic analysis of MCL-1 and HMGB1 in patients with multiple myeloma treated with bortezomib

NIE Ze-qiang, MA Yao-fang, LI Le, DUAN LI-xiang

(Department of Hematology, Yuncheng Central Hospital, Yuncheng 044000, Shanxi, China)

【Abstract】 Objective: To investigate the prognostic value of myeloid leukemia protein-1 (MCL-1) and high mobility group box 1 (HMGB1) in patients with multiple myeloma (MM) treated with bortezomib. **Methods:** The clinical data of 50 MM patients were retrospectively analyzed, and the relationship between the levels of MCL-1 and HMGB1 in peripheral blood and D-S stage, therapeutic effect and prognosis was analyzed. **Results:** With the improvement of D-S stage, the serum levels of MCL-1 and HMGB1 increased gradually, and the difference was statistically significant ($P < 0.05$). Serum MCL-1 and HMGB1 levels were correlated with the therapeutic effect ($P < 0.05$). The median OS time of MCL-1 < 60.21 group and HMGB1 < 231.58 group was 39 m and 37 m, which were higher than 33 m and 32 m of MCL-1 ≥ 60.21 group and HMGB1 ≥ 231.58 group, the differences were statistically significant ($P < 0.05$). Multivariate Cox regression analysis showed that the levels of MCL-1 and HMGB1 were independent predictors of the prognosis of MM patients ($P < 0.05$). **Conclusion:** MCL-1 and HMGB1 are prognostic factors in MM patients. High MCL-1 and HMGB1 levels may indicate poor OS.

【Key words】 Multiple myeloma; Myeloid Leukemia protein-1; High mobility group protein B1; Bortezomib

多发性骨髓瘤 (multiple myeloma, MM) 是一种以浆细胞异常增殖为主要特征的恶性血液系统肿瘤, 约占所有血液恶性肿瘤的 10%, 其临床症状包括骨质破坏、贫血、高钙血症及肾功能不全等^[1]。近年来, 随着靶向药物蛋白体酶抑制剂和免疫调节剂进入临床一线治疗, 患者疗效得到明显改善。采用蛋白体酶抑制剂硼替佐米一线治疗 MM 患者, 总治疗反应率达到 90%, 部分缓解 (very good partial response, VGPR) 率达到 60% 以上^[2]。MM 作为一种异质性疾病, 患者生存期存在较大差异, 初诊时进

行预后评估尤为重要。髓样细胞白血病蛋白-1 (myeloid cell leukemia 1, MCL-1) 属于 B 细胞淋巴瘤-2 (B-cell lymphoma 2, BCL-2) 蛋白家族的重要成员之一, 在凋亡调控及血液系统肿瘤的发生发展中发挥着重要作用^[3]。高迁移率族蛋白 B1 (high mobility group protein B1, HMGB1) 作为重要的炎症细胞因子, 在多种恶性肿瘤病理过程中发挥着重要作用^[4]; 研究^[5]表明, MM 的发生与慢性炎症相关, 但目前关于 HMGB1 与 MM 相关性的研究报道较少。本研究以硼替佐米为基础一线治疗的 MM 患者为研

究对象,拟探讨 MCL-1、HMGB1 与患者预后的关系,以为初诊 MM 患者预后评估提供一定的参考。

1 资料与方法

1.1 一般资料

本研究为回顾性研究,纳入 2013 年 1 月至 2017 年 12 月运城市中心医院收治的 50 例 MM 患者。其中,男性 28 例,女性 22 例;年龄 40 ~ 73 岁,平均(51.76 ± 9.84)岁。纳入标准:(1)均符合国际骨髓瘤工作组(international myeloma working group, IMWG)诊断标准^[6],并通过病理检查证实;(2)D-S 分期为 I ~ III 期;(3)均接受硼替佐米为基础的一线治疗;(4)临床及随访资料完整。排除标准:(1)合并严重心肺功能损伤者;(2)合并严重急慢性感染者;(3)合并其他恶性肿瘤者;(4)临床资料缺失者。

1.2 治疗及疗效评价

患者均接受硼替佐米为基础的一线治疗:PD 方案(硼替佐米 + 地塞米松)、PAD 方案(硼替佐米 + 地塞米松 + 阿霉素)、PCD 方案(硼替佐米 + 地塞米松 + 环磷酰胺)。于 4 个疗程化疗结束后,参照 IMWG 标准^[6]进行疗效评价,分为完全缓解(complete response, CR)、VGPR、部分缓解(partial response, PR)、疾病稳定(stable disease, SD)及疾病进展(progressive disease, PD)。将 PR 及以上定义为有效。

1.3 随访

采用门诊结合电话等方式对患者进行随访,每 3 个月 1 次,随访截止至 2020 年 12 月或患者死亡,

中位随访时间为 32(6 ~ 75)个月。总生存期(overall survival, OS)指患者确诊开始至患者死亡或者随访截止日期所经历的时间。

1.4 观察指标

收集患者初诊时一般资料及生化指标,包括性别、年龄、免疫分型、血钙(serum calcium, Ca)、血红蛋白(hemoglobin, Hb)、白蛋白(albumin, ALB)、肌酐(serum creatinine, Scr)等。并收集患者 MCL-1、HMGB1 检测数据,检测方法:采集患者外周静脉血 5 mL,离心(3 000 rpm)分离留取血清,采用酶联免疫吸附法进行 MCL-1、HMGB1 的检测。

1.5 统计学分析

采用 SPSS 22.0 软件进行统计分析。计数资料以[n(%)]表示,组间比较行 χ^2 检验或 Fisher 确切概率法;计量资料均服从正态分布,以($\bar{x} \pm s$)表示,多组间比较采用单因素方差分析(进一步两两比较用 SNK 法),两组比较采用独立样本 t 检验;采用 Kaplan-Meier 法绘制生存曲线,组间比较采用 Log-rank 检验;并采用 Cox 回归模型进行多因素生存分析。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 不同 DS 分期 MM 患者一般资料的对比

年龄、性别、免疫分型及 Ca、ALB、Scr 水平在不同 DS 分期患者之间对比,差异无统计学意义($P > 0.05$)。随着 DS 分期提高,患者 Hb 水平逐渐降低,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。见表 1。

表 1 不同 DS 分期 MM 患者一般资料的对比($\bar{x} \pm s$)

组别	年龄(岁)	男/女(例)	免疫分型(IgG/IgA/IgM,例)	Ca(mmol/L)	ALB(g/L)	Hb(g/L)	Scr(μ mol/L)
I 期($n = 15$)	50.51 ± 9.72	9/6	11/3/1	2.52 ± 0.35	36.25 ± 6.84	92.36 ± 8.12	74.87 ± 10.25
II 期($n = 17$)	52.64 ± 10.25	10/7	14/2/1	2.59 ± 0.41	38.41 ± 7.23	86.25 ± 9.25*	75.48 ± 11.36
III 期($n = 18$)	51.98 ± 9.67	9/9	12/2/4	2.63 ± 0.47	37.65 ± 6.89	76.41 ± 6.79**#	80.74 ± 9.23
F/χ^2 值	0.423	0.415	-	0.569	0.794	67.811	1.236
P 值	0.789	0.812	0.596	0.641	0.567	<0.001	0.312

* $P < 0.05$,与 I 期相比;# $P < 0.05$,与 II 期相比。

2.2 不同 DS 分期患者血清 MCL-1、HMGB1 水平对比

不同 DS 分期患者血清 MCL-1、HMGB1 水平对比,差异有统计学意义($P < 0.05$);随着 DS 分期提高,患者血清 MCL-1、HMGB1 水平均逐渐增高。见表 2。

2.3 不同疗效患者血清 MCL-1、HMGB1 水平对比

50 例患者 4 个疗程化疗结束后,总有效率为 64.00%(32/50);无效组的血清 MCL-1、HMGB1 水平均高于有效组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。

见表 3。

表 2 不同 DS 分期患者血清 MCL-1、HMGB1 水平对比($\bar{x} \pm s$,pg/mL)

组别	MCL-1	HMGB1
I 期($n = 15$)	53.78 ± 6.74	174.25 ± 45.62
II 期($n = 17$)	68.78 ± 7.23*	285.84 ± 76.47*
III 期($n = 18$)	83.54 ± 9.45**#	423.54 ± 96.74**#
F/χ^2 值	142.621	213.587
P 值	<0.001	<0.001

* $P < 0.05$,与 I 期相比;# $P < 0.05$,与 II 期相比。

表 3 不同疗效患者血清 MCL-1、HMGB1 水平对比 ($\bar{x} \pm s, \text{pg/ml}$)

组别	MCL-1	HMGB1
有效组 ($n = 32$)	63.78 \pm 7.45	239.68 \pm 81.25
无效组 ($n = 18$)	76.99 \pm 8.92	381.17 \pm 92.84
t 值	5.603	5.614
P 值	<0.001	<0.001

2.4 血清 MCL-1、HMGB1 水平与患者生存预后的关系研究

根据患者血清 MCL-1、HMGB1 水平中位数,定义 MCL-1 < 60.21 pg/mL 为低表达 ($n = 24$), ≥ 60.21 pg/mL 为高表达 ($n = 26$); 并定义 HMGB1 < 231.58 pg/mL 为低表达 ($n = 21$), ≥ 231.58 pg/mL 为高表达 ($n = 29$)。MCL-1 < 60.21 pg/mL 组中位 OS 时间为 39 (95% CI: 12 ~ 77) 个月, 高于 MCL-1 ≥ 60.21 pg/mL 组的 33 (95% CI: 8 ~ 62) 个月, 差异有统计学意义 ($\chi^2 = 4.615, P = 0.036$); HMGB1 < 231.58 pg/mL 组中位 OS 时间为 37 (95% CI: 11 ~ 75) 个月, 高于 HMGB1 ≥ 231.58 pg/mL 组的 32 (95% CI: 9 ~ 60) 个月, 差异有统计学意义 ($\chi^2 = 4.215, P = 0.045$)。MCL-1 和 HMGB1 患者的总生存曲线见图 1。Cox 回归分析显示, 性别、年龄、免疫分型、Hb 与 MM 患者预后无相关性 ($P > 0.05$), 而 DS 分期、MCL-1、HMGB1 与患者预后独立相关 ($P < 0.05$)。见表 4。

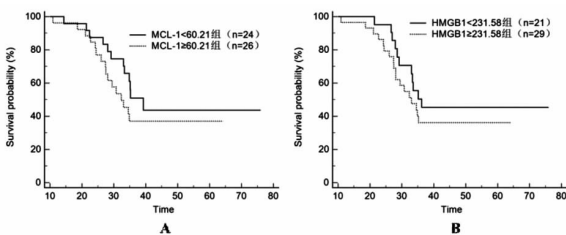


图 1 不同 MCL-1、HMGB1 水平 MM 患者总生存曲线

A. MCL-1 < 60.21 组 ($n = 24$) 和 MCL-1 ≥ 60.21 组 ($n = 26$) 的总生存曲线; B. HMGB1 < 231.58 组 ($n = 21$) 和 HMGB1 ≥ 231.58 组 ($n = 29$) 的总生存曲线。

表 4 MM 患者预后影响因素的单因素及多因素分析

临床病理因素	单因素分析			多因素分析		
	β 值	HR (95% CI)	P 值	β 值	HR (95% CI)	P 值
年龄	0.241	1.251 (0.986 ~ 1.336)	0.658	-	-	-
性别	0.347	1.054 (0.891 ~ 1.478)	0.714	-	-	-
免疫分型	-0.351	0.971 (0.858 ~ 1.054)	0.721	-	-	-
DS 分期	0.046	1.125 (0.912 ~ 1.623)	<0.001	0.078	1.312 (0.959 ~ 1.537)	0.039
Hb	0.396	1.315 (1.029 ~ 1.562)	0.324	-	-	-
Scr	0.412	1.251 (0.869 ~ 1.347)	0.398	-	-	-
MCL-1	1.587	2.369 (2.105 ~ 2.676)	0.003	1.465	2.577 (1.241 ~ 3.55)	0.004
HMGB1	1.476	2.158 (1.213 ~ 2.647)	0.005	1.369	2.764 (1.312 ~ 4.225)	0.006

3 讨论

MM 是一种有着较强生物学特异性的血液肿瘤, 预后影响因素众多。2013 年 IMWG 推荐临床采用 ISS 分期来对患者进行预后评估。硼替佐米为基础的一线治疗方案能够在某种程度上可克服细胞遗传学异常特征对预后不良所产生的影响^[7-8], 故在新药时代下 ISS 分期可能难以准确预测患者预后^[9]。因此, 寻找可作为预后预测的可靠指标尤为重要。

MCL-1 作为 BCL 家族抗凋亡蛋白的重要成员, 在线粒体凋亡通路中发挥着重要作用, 同时参与骨髓瘤细胞生长、粘附、移行等多个生物学过程^[10]。MCL-1 在 MM 患者骨髓组织中的表达会随着 ISS 分期的提高而提高^[11]。患者经化疗治疗后 MCL-1 水平可出现降低, 故 MCL-1 表达检测对于追踪疾病进展及疗效评价有着重要意义^[12]。本研究显示, 随着 DS 分期提高, MM 患者血清 MCL-1 水平逐渐增高, 且 MCL-1 与治疗疗效密切相关, 其表达检测可能有助于疗效评价。此外, MCL-1 ≥ 60.21 pg/mL 患者中位 OS 时间短于 MCL-1 < 60.21 pg/mL 患者, Cox 多因素生存分析显示, MCL-1 可作为 MM 患者预后的独立预测指标。MCL-1 能够通过其促凋亡蛋白相互作用而对其活性产生抑制作用, 进而影响骨髓瘤细胞的凋亡。当血清 MCL-1 水平升高, 可提示 MM 患者有着较大的肿瘤负荷, 预后也较差^[13]。

HMGB1 在心肺肾等组织细胞核中有着广泛分布, 可与 DNA 结合而调控基因转录过程, 并对核小体结构的稳定有着重要维持作用; 而释放到细胞以外的 HMGB1 能够参与机体炎症免疫反应、组织生长及肿瘤转移等多种过程^[14]。Roy 等^[15] 研究显示, 白血病患者血清 HMGB1 水平显著增高; 张欣等^[16] 研究也表明, HMGB1 在 MM 患者中表达增高, 且其表达水平与治疗疗效相关。HMGB1 可增加化疗耐药性, 因而 HMGB1 高表达患者化疗疗效较差^[17]。本研究也显示, HMGB1 与 MM 患者 DS 分期及治疗疗效相关, 可用于硼替佐米为基础的一线治疗 MM 患者疗效评价中。同时, 对 HMGB1 在 MM 患者预后评估作用中的统计分析显示, HMGB1 ≥ 231.58 pg/mL 组中位 OS 时间显著不如 HMGB1 < 231.58 pg/mL 组; 且 Cox 生存分析表明, 在纳入年龄、性别等因素后, HMGB1 仍可作为 MM 患者预后的独立预测因子。HMGB1 在 MM 发生发展中发挥作用的机制可能与以下通路有关^[18-19]: (1) RAGE 通路: RAGE 对 HMGB1 的亲合力较高, 是 HMGB1 的主要受体, 二者在肿瘤侵袭转移中可发挥着协同作用, 胞

外的 HMGB1 能够与细胞表面的 RAGE 相结合,引起 RAGE 上调,进而促进肿瘤生长、转移。(2) Toll 样受体:TLR2、TLR4 同样也是 HMGB1 的重要受体,可通过相互作用活化细胞,影响肿瘤的发生发展。

综上所述,MCL-1、HMGB1 与 MM 患者临床分期及疗效相关,是预后的独立预测因素,MCL-1、HMGB1 较高,可提示患者预后较差。本研究的局限性在于,仅进行了回顾性分析研究,数据的收集难免存在偏倚,再加上样本量较小,真实性及准确性仍需大样本量的前瞻性研究进行验证。

参考文献

- [1] Bbnowska D, Hryniewicz R, Grywalska E, *et al.* Immunological prognostic factors in multiple myeloma[J]. *International Journal of Molecular Sciences*, 2021, 22(7): 3587.
- [2] He J, Li Y, Han X, *et al.* The choice of regimens based on bortezomib for patients with newly diagnosed multiple myeloma [J]. *PLoS One*, 2014, 9(6): e99174.
- [3] 朱婕,张磊,张葆康,等. 多发性骨髓瘤患者血清 IL-6、IL-6R、MCL1 的检测分析及与预后的关系 [J]. *检验医学与临床*, 2018, 15(6): 792 - 794.
- [4] Wu L, Yang L. The function and mechanism of HMGB1 in lung cancer and its potential therapeutic implications [J]. *Oncology Letters*, 2018, 15(5): 6799 - 6805.
- [5] 张冬华,孙建群,黄晓煌,等. 趋化因子 7、轴突导向因子 1 在多发性骨髓瘤患者中的表达及临床意义 [J]. *标记免疫分析与临床*, 2019, 26(3): 420 - 423, 442.
- [6] Durie B, Harousseau JL, Miguel JS, *et al.* International uniform response criteria for multiple myeloma [J]. *Leukemia*, 2006, 20(9): 1467 - 1473.
- [7] Herve AL, Xavier L, Murielle R, *et al.* Bortezomib plus dexamethasone induction improves outcome of patients with t(4;14) myeloma but not outcome of patients with del(17p) [J]. *Journal of Clinical Oncology*, 2010, 28(30): 4630 - 4634.
- [8] Kaufman JL, Joseph N, Gupta VA, *et al.* Outcomes of myeloma patients with t(11;14) receiving lenalidomide, bortezomib, and dexamethasone (RVD) induction therapy [J]. *Blood*, 2018, 132(1): 3282.
- [9] 中国医师协会血液科医师分会,中华医学会血液学分会,中国医师协会多发性骨髓瘤专业委员会. 中国多发性骨髓瘤诊治指南(2020年修订) [J]. *中华内科杂志*, 2020, 59(5): 341 - 346.
- [10] 郝建清,范新昊,李金源. 骨髓细胞白血病蛋白 1 长型高表达与恶性多形性腺瘤患者预后的相关性分析 [J]. *中华口腔医学杂志*, 2020, 55(3): 153 - 158.
- [11] Luedtke DA, Niu X, Pan Y, *et al.* Inhibition of CHK1 enhances cell death induced by the Bcl-2-selective inhibitor ABT-199 in acute myeloid leukemia cells [J]. *Signal Transduction Targeted Therapy*, 2017, 12(2): 17012.
- [12] Nishida Y, Maeda A, Kim MJ, *et al.* The novel BMI-1 inhibitor PTC596 down-regulates MCL-1 and induces p53-independent mitochondrial apoptosis in acute myeloid leukemia progenitor cells [J]. *Blood Cancer Journal*, 2017, 7(2): e527.
- [13] Zhao B, Arnold AL, Coronel MA, *et al.* Understanding the species selectivity of myeloid cell leukemia-1 (Mcl-1) inhibitors [J]. *Biochemistry*, 2018, 57(32): 4952 - 4958.
- [14] Tesarova P, Kalousova M, Zima T, *et al.* HMGB1, S100 proteins and other RAGE ligands in cancer- markers, mediators and putative therapeutic targets [J]. *Biomedical Papers-Olomouc*, 2016, 160(1): 1-10.
- [15] Roy M, Long L, Xiao X, *et al.* Lycorine down-regulates HMGB1 to inhibit autophagy and enhances bortezomib activity in multiple myeloma [J]. *Theranostics*, 2016, 6(12): 2209 - 2224.
- [16] 张欣,于亮,邓媛,等. 多发性骨髓瘤 lncRNA H19 和 HMGB1 表达量及临床意义 [J]. *解放军预防医学杂志*, 2019, 37(11): 162 - 164.
- [17] Liu L, Yang M, Kang R, *et al.* HMGB1-induced autophagy promotes chemotherapy resistance in leukemia cells [J]. *Autophagy*, 2011, 25(1): 23 - 31.
- [18] 牟沧浪,杜春华,高苏苏,等. lncRNA-UCA1, HMGB1/RAGE 在非小细胞肺癌中的表达和意义 [J]. *重庆医科大学学报*, 2020, 45(11): 31 - 36.
- [19] Chen X, Cheng F, Liu Y, *et al.* TLR2 and TLR4 exhibit distinct regulation of cancer cell stemness mediated by cell death-induced HMGB1 [J]. *SSRN Electronic Journal*, 2018, 40: 135 - 150.

(收稿日期:2021-03-14

修回日期:2021-04-27)