

骨代谢标志物与多发性骨髓瘤患者临床特征的相关性及其在疗效判断中的意义

于巧亚¹, 褚娜利¹, 闫石², 尹盼盼¹, 乔建启¹, 范泽文¹, 胡海涛¹

(1. 沧州中西医结合医院实验诊断科, 河北 沧州 061000; 2. 沧州市人民医院骨科, 河北 沧州 061001)

【摘要】目的: 研究骨代谢标志物与多发性骨髓瘤(MM)患者临床特征的相关性及其在疗效判断中的意义。**方法:** 纳入112例MM患者作为研究对象, 收集患者临床特征相关资料、治疗前后骨代谢标志物水平, 分析骨代谢标志物与MM患者临床特征的相关性; 比较不同疗效患者治疗前后骨代谢标志物变化; 绘制受试者工作特征(ROC)曲线, 分析入院时、治疗后血清P1NP、 β -CTX、OCN-MID对MM患者疗效的预测价值。**结果:** IgD型患者入院时 β -CTX水平高于IgA型、IgG型、轻链型, 差异均有统计学意义($P < 0.05$)。不同DS分期与ISS分期患者入院时 β -CTX水平比较: III期 > II期 > I期; P1NP、OCN-MID水平比较: III期 < II期 < I期, 差异均有统计学意义($P < 0.05$)。患者治疗4个疗程后有效率为71.43%; 难治无效率为28.57%。有效组入院时 β -CTX低于难治无效组, P1NP高于难治无效组, 差异均有统计学意义($P < 0.05$)。有效组治疗4个疗程后P1NP、OCN-MID水平均高于入院时, 且高于难治无效组; β -CTX水平低于入院时, 且低于难治无效组; 差异均有统计学意义($P < 0.05$)。入院时 β -CTX > 0.79 $\mu\text{g/L}$, 治疗后 β -CTX > 0.71 $\mu\text{g/L}$ 预测MM患者疗效不佳的AUC(95% CI)分别为0.691(0.569 ~ 0.814)、0.756(0.635 ~ 0.878), 有较高的预测价值。入院时、治疗后P1NP、OCN-MID的AUC均 < 0.5, 无预测价值。**结论:** IgD型与高DS分期、ISS分期患者更易发生骨质疏松症和溶骨性损害。高 β -CTX水平患者对治疗的反应性较差, 可作为预测MM患者疗效、分期的辅助指标。

【关键词】 骨代谢标志物; 多发性骨髓瘤; 临床特征; 疗效; 相关性

【中图分类号】 R733.3 **【文献标志码】** A

Correlation between bone metabolism markers and clinical features of patients with multiple myeloma and their significance in efficacy judgment

YU Qiao-ya¹, CHU Na-li¹, YAN Shi², YIN Pan-pan¹, QIAO Jian-qi¹, FAN Ze-wen¹, HU Hai-tao¹

(1. Department of Experimental Diagnosis, Cangzhou Hospital of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine, Cangzhou 061000; 2. Department of Orthopedics, Cangzhou People's Hospital, Cangzhou 061001, Hebei, China)

【Abstract】Objective: To study the correlation between bone metabolism markers and clinical features of patients with multiple myeloma (MM) and their significance in efficacy judgment. **Methods:** A total of 112 MM patients were included as the study subjects, and the relevant data of clinical characteristics and the level of bone metabolic markers before and after treatment were collected, and the correlation between bone metabolic markers and clinical characteristics of MM patients was analyzed. The changes of bone metabolism markers in patients with different therapeutic effects were compared before and after treatment. Receiver operating characteristic curve (ROC) was drawn to evaluate the efficacy of serum P1NP, β -CTX and OCN-MID in MM patients at admission, 1, 2 and 4 treatment courses. **Results:** The level of β -CTX in IgD patients was higher than IgA, IgG and light chain patients, with statistically significant differences ($P < 0.05$). The level of β -CTX in DS stage and ISS stage III patients was higher than that in I stage and II stage, stage II > stage I, the levels of P1NP and OCN-MID in stage III were lower than those in stage I and stage II. Stage II < stage I, with statistically significant differences ($P < 0.05$). The effective rate was 71.43% after 4 courses of treatment. Refractory inefficiency was 28.57%. The β -CTX of the effective group was lower than that of the refractory group. P1NP was higher than that of refractory and ineffective group, with statistically significant differences ($P < 0.05$). The levels of P1NP and OCN-MID in the effective group were higher than those in the refractory and ineffective group after 4 courses of treatment. The β -CTX level was lower than that at admission and lower than that in refractory and ineffective group, with statistically significant differences ($P < 0.05$). When β -CTx levels exceed 0.79 $\mu\text{g/L}$ at admission and remain above 0.71 $\mu\text{g/L}$ post-treatment, the AUC (95% CI) for predicting poor therapeutic outcomes in

基金项目: 河北省沧州市科学技术研究与发展指导计划项目(213106073)

作者简介: 于巧亚(1983-), 女, 硕士, 主管检验师。E-mail: yu_qiaoya@126.com

通讯作者: 胡海涛。E-mail: 3961347061@qq.com

multiple myeloma (MM) patients were 0.691 (0.569 ~ 0.814) and 0.756 (0.635 ~ 0.878), respectively, indicating a relatively high predictive value. In contrast, the AUC values of P1NP and OCN-MID at admission and post-treatment were both below 0.5, demonstrating no significant predictive capability. **Conclusion:** IgD type and higher DS and ISS stages are more prone to osteoporosis and osteolytic lesions. High β -CTX levels indicate poorer response to treatment and can be used as auxiliary indicators for predicting the therapeutic effect and staging of MM patients.

【Key words】 Bone metabolism markers; Multiple myeloma; Clinical features; Efficacy; Correlation

多发性骨髓瘤(multiple myeloma, MM)是由异常浆细胞无限增殖引起的血液系统恶性肿瘤^[1],会累及骨骼,易出现多处骨骼破坏及相关器官、组织损伤。目前尚无根治性治疗方法,但随着新药不断问世,医疗技术的不断进步及监测水平的提高,部分MM患者的生存期明显延长,甚至转化为慢性进展性疾病而有望长期生存。为达到该目的,需根据骨破坏情况予以个性化精准治疗。影像学检查是目前评估MM骨破坏的主要工具,阳性率检查结果从高到低依次为PET-CT(90.9%)、MRI(81.8%)、CT(68.1%)、X线(39.7%)^[2-3];检测敏感性较高的MRI、PET-CT价格昂贵,普及不足,而X线评估溶骨性损害的敏感性较低,评估效能不能满足临床需求。因此寻找检测便捷、有价值的生化标志物势在必行。骨代谢标志物是机体在骨转化过程中产生的代谢产物,检测其水平不仅可反映MM患者成骨、破骨细胞的生理功能,还可反映骨骼细胞的代谢速率变化^[4]。目前国内外研究均显示MM患者的骨代谢标志物水平与骨病变严重程度相关,但国内尚无骨代谢标志物水平判断MM患者的疗效的研究。本研究对骨代谢标志物与MM患者临床特征的相关性及在疗效判断中的意义进行分析,旨在寻找有价值的疗效预测指标,为MM患者治疗的个性化、精准化提供数据化参考依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料

纳入2019年3月至2024年3月沧州中西医结合医院收治的112例MM患者作为研究对象,其中男性60例,女性52例;年龄(55.19 ± 11.83)岁。本研究经院医学伦理委员会批准。纳入标准:(1)符合《中国多发性骨髓瘤诊治指南(2022年修订)》^[5]中MM诊断标准;(2)患者知情同意,愿意接受VRD方案治疗的初诊MM患者,患者均签署知情同意书;(3)至少完成4个周期的治疗。排除标准:(1)孤立性浆细胞瘤;(2)合并淀粉样变性,或合并其他恶性肿瘤;(3)合并骨旁或非骨旁髓外浆细胞瘤;(4)长期使用糖皮质激素,或近3个月内应用降钙素类或雌激素类药物者;(5)血清肌酐清除率 < 35 mL/min,且治疗周期出现严重的药物不良反应者。

1.2 方法

1.2.1 治疗方法 患者均采用BCD方案,第1、4、

8、11天予以1.3 mg/m² 硼替佐米(西安杨森制药有限公司)静脉注射;第1~5天予以300 mg/d 环磷酰胺(江苏恒瑞医药股份有限公司)静脉注射;第1~5天予以20 mg 地塞米松((辰欣药业股份有限公司)静脉注射,第7、10天予以40 mg 地塞米松静脉注射。其中17例年龄 > 70岁,或合并糖尿病,或美国东部肿瘤协作组(ECOG)评分 ≥ 2分的患者地塞米松剂量减半。出现2级、3级硼替佐米相关的周围神经病变患者下调硼替佐米剂量为1 mg/m²或暂时停用,待症状缓解后予以0.7 mg/m² 硼替佐米皮下注射,1次/周。28 d为1个疗程,治疗4个疗程后评价疗效,未缓解(NR)和疾病进展(PD)的患者更换为其他二线治疗,部分微小缓解(MR)患者根据情况更换为二线治疗方案。

1.2.2 检测方法 入院时、治疗1、2、4个疗程时采集患者血液标本,室温下静置30 min后,以2 000 × g离心10 min。采用Cobase 602型罗氏全自动化学发光分析仪检测骨代谢相关指标,包括1型胶原氨基末端延长肽(P1NP)、1型胶原羧基末端延长肽(β -CTX)及血清骨钙素(OCN-MID)

1.2.3 研究方法 (1)收集患者资料:①基本资料,包括年龄、性别;②初诊时MM患者型别、Durie-Salmon(DS)分期、ISS分期等;③入院时、治疗1、2、4个疗程时P1NP、 β -CTX、OCN-MID水平。(2)骨代谢标志物在疗效评估中的价值:采用IMWG 2019年制定的疗效评价标准^[6],疗效分为完全缓解(CR)、非常好的部分缓解(VGPR)、部分缓解(PR),微小缓解(MR),未缓解(NR)和疾病进展(PD);以达到PR及以上为治疗有效,MR + NR + PD为难治及治疗无效。根据MM患者治疗4个疗程,疗效分为有效组和难治无效组,比较两组入院时、治疗1、2、4个疗程时血清P1NP、 β -CTX、OCN-MID水平,绘制受试者工作特征曲线(ROC),计算入院时、治疗后血清P1NP、 β -CTX、OCN-MID对MM患者疗效的评估价值;(3)骨代谢标志物与MM患者临床特征的相关性:比较不同型别的MM、Durie-Salmon(DS)分期、ISS分期患者血清P1NP、 β -CTX、OCN-MID水平。

1.3 统计学分析

应用SPSS27.0软件对数据进行统计分析。计量资料以($\bar{x} \pm s$)表示,多组间比较采用单因素方差分析,进一步两两比较采用SNK-*q*检验;组间比较采用独立样本*t*检验,组内比较采用配对样本*t*检验,计数资料

以 $[n(\%)]$ 表示,组间比较采用独立样本 χ^2 检验。骨代谢标志物预测MM患者疗效的价值采用受试者特征曲线(ROC)分析。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 疗效及治疗前后骨代谢标志物变化

112例MM患者治疗4个疗程后有效率为

71.43% (CR30例, VGPR29例, PR21例); 难治无效率为28.57% (MR10例, NR9例, PD13例)。入院时有效组 β -CTX低于难治无效组; P1NP高于难治无效组; 差异均有统计学意义($P < 0.05$)。治疗4个疗程后, 有效组P1NP、OCN-MID水平均高于入院时, 且均高于难治无效组, β -CTX水平均低于入院时, 且均低于难治无效组, ($P < 0.05$)。见表1。

表1 MM患者入院时、治疗4个疗程后骨代谢指标比较($\bar{x} \pm s, \mu\text{g/L}$)

组别	P1NP		β -CTX		OCN-MID	
	入院时	4个疗程后	入院时	4个疗程后	入院时	4个疗程后
有效组($n=80$)	29.71 \pm 3.11	38.45 \pm 5.64 ^①	0.58 \pm 0.09	0.24 \pm 0.03 ^①	16.34 \pm 1.21	21.82 \pm 1.69 ^①
难治无效组($n=32$)	24.50 \pm 2.86	22.36 \pm 2.35	1.05 \pm 0.18	0.95 \pm 0.25	15.58 \pm 1.09	16.39 \pm 1.15
t 值	4.730	10.263	5.028	9.280	0.649	4.075
P 值	0.028	<0.001	0.006	<0.001	0.458	0.024

① $P < 0.05$, 与同组入院时比较。

2.2 骨代谢标志物预测MM患者疗效的价值

入院时 β -CTX $> 0.79 \mu\text{g/L}$ 、治疗后 β -CTX $> 0.71 \mu\text{g/L}$ 时预测MM患者疗效不佳的 $AUC > 0.5$, 有较高的预测价值。见图1及图2。入院时、治疗后P1NP、OCN-MID预测MM患者疗效不佳的 $AUC < 0.5$, 均无预测价值。见表2及表3。

表2 入院时骨代谢标志物预测MM患者疗效的价值

指标	$AUC(95\%CI)$	约登指数	截断值($\mu\text{g/L}$)	敏感度(%)	特异度(%)
P1NP	0.317(0.177-0.457)	0.662	29.66	48.36	61.58
β -CTX	0.691(0.569-0.814)	0.428	0.79	73.25	82.33
OCN-MID	0.366(0.245-0.487)	0.570	15.88	49.27	53.39

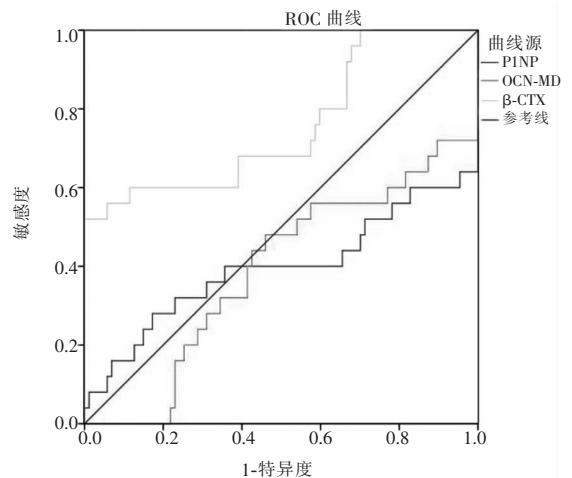


图2 治疗后骨代谢标志物预测MM患者疗效的ROC曲线

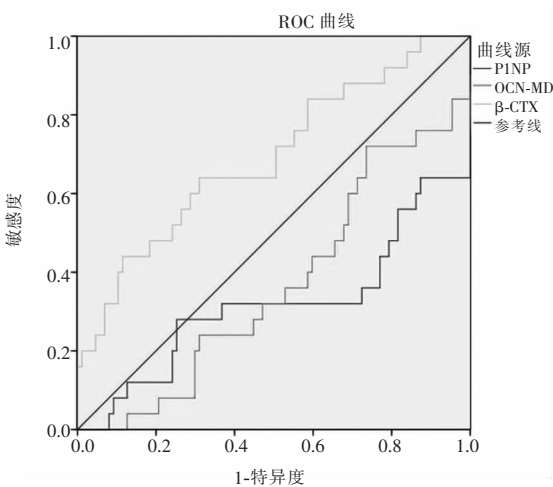


图1 入院时骨代谢标志物预测MM患者疗效的ROC曲线

表3 治疗后骨代谢标志物预测MM患者疗效的价值

指标	$AUC(95\%CI)$	约登指数	截断值($\mu\text{g/L}$)	敏感度(%)	特异度(%)
P1NP	0.395(0.238-0.553)	0.387	29.90	49.52	60.48
β -CTX	0.756(0.635-0.878)	0.527	0.71	77.82	83.59
OCN-MID	0.389(0.255-0.522)	0.406	19.51	45.73	65.74

2.3 骨代谢标志物与MM患者临床特征的相关性

IgD型患者入院时血清 β -CTX水平高于IgA型、IgG型、轻链型; 差异均有统计学意义($P < 0.05$)。DS分期与ISS分期患者入院时 β -CTX水平比较: III期 $>$ II期 $>$ I期; P1NP、OCN-MID水平比较: III期 $<$ II期 $<$ I期; 差异均有统计学意义($P < 0.05$)。见表4-表6。

表4 不同M蛋白类型患者入院时骨代谢标志物比较($\bar{x} \pm s, \mu\text{g/L}$)

类型	P1NP	β -CTX	OCN-MID
IgA型($n=34$)	28.62 \pm 2.88	0.49 \pm 0.04 ^①	15.71 \pm 1.17
IgG型($n=55$)	29.19 \pm 2.74	0.51 \pm 0.04 ^①	16.82 \pm 1.15
IgD型($n=3$)	28.93 \pm 2.37	0.61 \pm 0.05	15.44 \pm 1.09
轻链型($n=20$)	29.02 \pm 3.06	0.50 \pm 0.04 ^①	16.07 \pm 1.17
F 值	1.053	4.192	0.985
P 值	0.094	0.013	0.127

① $P < 0.05$, 与IgD型比较。

表5 不同 DS 分期患者入院时骨代谢标志物比较($\bar{x} \pm s, \mu\text{g/L}$)

分期	P1NP	β -CTX	OCN-MID
I期($n=23$)	30.01 \pm 2.99	0.46 \pm 0.19	16.82 \pm 1.17
II期($n=59$)	29.37 \pm 2.74 ^①	0.71 \pm 0.15 ^①	16.18 \pm 1.15 ^①
III期($n=30$)	28.02 \pm 3.06 ^{①②}	1.02 \pm 0.28 ^{①②}	15.27 \pm 1.17 ^{①②}
F 值	2.738	14.930	2.893
P 值	0.041	<0.001	0.040

① $P < 0.05$,与 I 期比较;② $P < 0.05$,与 II 期比较。

表6 不同 ISS 分期患者入院时骨代谢标志物比较($\bar{x} \pm s, \mu\text{g/L}$)

分期	P1NP	β -CTX	OCN-MID
I期($n=18$)	30.13 \pm 2.96	0.47 \pm 0.15	16.87 \pm 1.15
II期($n=57$)	28.26 \pm 2.70 ^①	0.70 \pm 0.16 ^①	15.11 \pm 1.13 ^①
III期($n=37$)	27.05 \pm 3.01 ^{①②}	0.99 \pm 0.27 ^{①②}	14.24 \pm 1.18 ^{①②}
F 值	3.082	7.426	3.419
P 值	0.035	<0.001	0.030

① $P < 0.05$,与 I 期比较;② $P < 0.05$,与 II 期比较。

3 讨论

在 MM 的发生和进展中因成骨细胞活性减弱,破骨细胞活性增加,会导致骨代谢失衡,这是多发性骨髓瘤骨病的病理基础^[7-11]。目前影像学检测中敏感性较高的 MRI、PET-CT 普及率和重复性较低,常规的 X 线在 MM 患者诊断和病情严重程度评估中的效能较低,不能满足临床需求^[12]。骨代谢标志物分为骨吸收、骨转化和骨形成标志物,是成骨细胞和破骨细胞在骨转化过程中,由血液或尿液产生的代谢产物,通过骨代谢标志物水平可判断骨细胞的代谢速率及成骨细胞、破骨细胞的生理、病理变化^[13]。目前临床上常用的骨代谢标志物包括 P1NP、 β -CTX、OCN-MID,其中低 P1NP 水平说明成骨细胞合成骨胶原的速率下降^[14];高 β -CTX 水平提示骨丢失速度加快。OCN-MID 是反映骨质矿化的速率和成骨细胞的生长速度的指标,低 OCN-MID 提示骨质矿化的速率和成骨细胞的生长速度降低^[15-17]。本研究结果显示,入院时 IgD 型患者血清 β -CTX 明显高于 IgA 等其他分型,说明 IgD 型患者更易发生骨质疏松症和溶骨性损害,提示在治疗过程中应对 IgD 型患者进行针对性的干预,防治骨质疏松症和溶骨性损害的相关并发症,提高患者的生存质量。不同 DS 分期、ISS 分期 MM 患者骨代谢标志物比较结果显示,随着 DS 分期、ISS 分期的升高,MM 患者血清 β -CTX 逐渐升高,提示血清 β -CTX 与患者病情严重程度和肿瘤负荷相关,与影像学检查一致,可作为监测 MM 患者多发性骨髓瘤骨病病情变化的辅助指标。

本研究结果显示,有效组 P1NP、OCN-MID 水平

较入院时均升高, β -CTX 水平均降低,而难治无效组治疗后血清 P1NP 水平较入院时无统计学差异($P > 0.05$),说明有效组患者经过 4 个疗程的系统治疗骨代谢的失衡状态有所纠正;而难治无效组血清 P1NP 水平无明显提高的原因可能与长时间使用糖皮质激素或患者成骨细胞功能衰竭有关,考虑是否可在治疗期间通过补充适量钙剂促进骨形成。难治无效组治疗 4 个疗程血清 P1NP、 β -CTX、OCN-MID 水平与入院时比较差异均无统计学意义($P > 0.05$),原因可能是难治无效患者的骨丢失较多,合成速率下降,骨破坏水平更高,骨合成水平更低,成骨与破骨的动态失衡更加明显^[18],所以对治疗的反应性差,4 个疗程的治疗很难改善。ROC 曲线分析结果显示,入院时 β -CTX $> 0.79 \mu\text{g/L}$ 、治疗后 β -CTX $> 0.71 \mu\text{g/L}$ 预测 MM 患者疗效不佳的 AUC (95% CI) 分别为 0.691 (0.569 ~ 0.814)、0.756 (0.635 ~ 0.878),均有较高的预测价值。而入院时、治疗 4 个疗程 P1NP、OCN-MID 最佳截断值预测 MM 患者疗效不佳的 AUC < 0.5 ,无预测价值,提示在入院时、治疗 4 个疗程后检测血清 β -CTX 可作为疗效评估的辅助指标,具有较高的临床价值。

综上,IgD 型与高 DS 分期、ISS 分期患者更易发生骨质疏松症和溶骨性损害。高 β -CTX 水平患者对治疗的反应性较差,可作为预测 MM 患者疗效、分期的辅助指标。

参考文献

- [1] 张雨柔,朱心雨,郭立,等. 基于 MRI 的直方图分析评估多发性骨髓瘤治疗反应[J]. 放射学实践,2024,39(7):935-941.
- [2] Minnie SA, Hill GR. Immunotherapy of multiple myeloma[J]. Journal of Clinical Investigation,2020,130(4):1565-1575.
- [3] Portale G, Bartolotta P, Azzolina D, et al. Prognostic role of platelet-to-lymphocyte ratio, neutrophil-to-lymphocyte, and lymphocyte-to-monocyte ratio in operated rectal cancer patients: systematic review and meta-analysis [J]. Langenbeck's Archives of Surgery, 2023, 408(1):85.
- [4] 范泽文,褚娜利,闫石,等. 不同血液分离结果的多发性骨髓瘤骨病患者骨代谢水平研究[J]. 中国实验血液学杂志,2024,32(3):799-804.
- [5] 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.
- [6] 肖洁,王秀菊,谢双锋,等. 含泊马度胺全口服方案二线治疗多发性骨髓瘤的疗效与安全性分析[J]. 中山大学学报(医学科学版),2024,45(6):902-911.

(下转第 646 页)