

## 纤维蛋白原/前白蛋白比值与多发性骨髓瘤患者预后的关系

刘北<sup>1</sup>,夏海龙<sup>1,2</sup>,焦燕<sup>1</sup>,张慧敏<sup>1</sup>

(1.安徽医科大学附属巢湖医院血液科,安徽 巢湖 238000;

2.安徽医科大学第一附属医院血液科,安徽 合肥 230022)

**摘要:**目的 探究纤维蛋白原/前白蛋白比值(FPR)与初诊多发性骨髓瘤(MM)患者预后的关系。方法 回顾性分析2015年1月—2022年1月安徽医科大学附属巢湖医院和安徽医科大学第一附属医院初诊MM患者100例,收集患者临床资料,通过受试者工作特征曲线(ROC)计算出FPR最佳截断值。按照FPR最佳截断值将患者分为高FPR组(56例)和低FPR组(44例)。比较两组总生存时间(OS)和无进展生存时间(PFS),并对影响初诊多发性骨髓瘤患者疾病进展的危险因素进行单因素和多因素分析。结果 ROC曲线的最佳截断值为0.0168。高FPR组与低FPR组间ISS分期、 $\beta_2$ -MG、血红蛋白、血清钙、骨髓浆细胞比例及分型比较,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。单因素分析显示,ISS分期、FPR、白蛋白、骨髓浆细胞比例及4个疗程后疗效是初诊MM患者OS和PFS的影响因素( $P<0.05$ )。多因素分析显示,ISS分期、FPR、白蛋白、4个疗程后疗效是初诊MM患者PFS独立危险因素( $P<0.05$ )。ISS分期、FPR、白蛋白、骨髓浆细胞比例及4个疗程后疗效是初诊MM患者OS的独立危险因素( $P<0.05$ )。结论 FPR是影响初诊MM患者OS的独立危险因素,高FPR提示预后不良。

**关键词:**多发性骨髓瘤;FPR;预后

中图分类号:R551.3

文献标识码:A

DOI:10.3969/j.issn.1006-1959.2024.01.022

文章编号:1006-1959(2024)01-0130-05

## Relationship Between the Fibrinogen/pre-albumin Ratio and the Prognosis of Patients with Multiple Myeloma

LIU Bei<sup>1</sup>,XIA Hai-long<sup>1,2</sup>,JIAO Yan<sup>1</sup>,ZHANG Hui-min<sup>1</sup>

(1.Department of Hematology,Chaohu Hospital of Anhui Medical University,Chaohu 238000,Anhui,China;

2.Department of Hematology,the First Affiliated Hospital of Anhui Medical University,Hefei 230022,Anhui,China)

**Abstract: Objective** To investigate the relationship between fibrinogen/pre-albumin ratio (FPR) and prognosis of patients with newly diagnosed multiple myeloma (MM). **Methods** A retrospective analysis of 100 newly diagnosed MM patients in Chaohu Hospital of Anhui Medical University and the First Affiliated Hospital of Anhui Medical University from January 2015 to January 2022 was performed. The clinical data of the patients were collected, and the best cut-off value of FPR was calculated by the receiver operating characteristic curve (ROC). According to the optimal cut-off value of FPR, the patients were divided into high FPR group (56 patients) and low FPR group (44 patients). The overall survival time (OS) and progression-free survival time (PFS) were compared between the two groups, and the risk factors affecting the disease progression of newly diagnosed multiple myeloma patients were analyzed by univariate and multivariate analysis. **Results** The best cut-off value of ROC curve was 0.0168. There were significant differences in ISS stage,  $\beta_2$ -MG, hemoglobin, serum calcium, bone marrow plasma cell ratio and classification between high FPR group and low FPR group ( $P<0.05$ ). Univariate analysis showed that ISS stage, FPR, albumin, bone marrow plasma cell ratio and efficacy after 4 courses of treatment were the influencing factors of OS and PFS in newly diagnosed MM patients ( $P<0.05$ ). Multivariate analysis showed that ISS stage, FPR, albumin, and efficacy after 4 courses of treatment were independent risk factors for PFS in newly diagnosed MM patients ( $P<0.05$ ). ISS stage, FPR, albumin, bone marrow plasma cell ratio and efficacy after 4 courses of treatment were independent risk factors for OS in newly diagnosed MM patients ( $P<0.05$ ). **Conclusion** FPR is an independent risk factor affecting OS in newly diagnosed MM patients, and high FPR indicates poor prognosis.

**Key words:** Multiple myeloma;FPR;Prognosis

多发性骨髓瘤(multiple myeloma,MM)是一种克隆浆细胞异常增殖的恶性疾病,在很多国家是血

液系统第2位的常见恶性肿瘤<sup>[1]</sup>,多发于老年,目前仍无法治愈。MM是一种异质性很强的疾病,患者的生存期从数月到数年不等,仍有患者不能被当前广泛采用的预后评估工具精准的识别出来。因此,需要探索更多与预后相关且简单可行的生物标志物作为现有预后精准的补充<sup>[2]</sup>,为多发性骨髓瘤的预后提供一个简单方便的预测指标。血浆纤维蛋白原(fibrinogen,FIB)是参与凝血反应的糖蛋白,由肝脏

作者简介:刘北(1997.7-),女,安徽合肥人,硕士,住院医师,主要从事恶性血液病诊治工作

通讯作者:夏海龙(1967.9-),男,安徽合肥人,博士,主任医师,教授,博士生导师,主要从事恶性血液病诊治工作

合成,可在凝血酶作用下转变为纤维蛋白,在凝血过程中起着至关重要的作用<sup>[3]</sup>。前白蛋白(prealbumin, PA)可以更加有效地反映人体蛋白质的急性变化。有研究表明 FPR 与多种实体肿瘤包括肺癌<sup>[4]</sup>、肝癌<sup>[5]</sup>、肠癌<sup>[6]</sup>、肾癌<sup>[7]</sup>的预后具有相关性,但目前关于 FPR 在初诊 MM 患者预后的作用在国内尚无相关报道。本研究通过回顾性分析 100 例初诊 MM 患者的临床资料,旨在探究纤维蛋白原/前白蛋白比值(FPR)与初诊多发性骨髓瘤(MM)患者预后的关系,现报道如下。

## 1 资料与方法

1.1 一般资料 收集 2015 年 1 月–2022 年 1 月于安徽医科大学附属巢湖医院和安徽医科大学第一附属医院就诊的 100 例 MM 患者的临床资料。纳入标准:①我院初诊患者,诊断参考 2014 年 IMWG<sup>[8]</sup>的诊断标准;②既往未接受放、化疗;③都采用硼替佐米联合脂质体多柔比星和地塞米松 4 个疗程化疗、临床资料完整。排除标准:①既往接受过放化疗及合并其他系统疾病或恶性肿瘤;②严重肝硬化、明显黄疸、大量腹水、重度门静脉高压征患者;③患有影响血液分析的其他疾病,4 个疗程治疗后评估疗效参考 2016 年 IMWG<sup>[9]</sup>疗效标准,分为完全缓解、非常好的部分缓解、部分缓解、疾病稳定及疾病进展。本研究经医院伦理委员会审批通过,患者知情同意并签署知情同意书。

1.2 检测方法 抽取患者空腹静脉血,FIB 选用测量仪器为希森美康 CS-5100 型全自动凝血分析仪,试剂盒为希森美康医用电子上海有限公司,并采用凝固法进行检测。PA 选用测量仪器为西门子 ADVIA CHENMISTRY XPT 全自动生化分析仪,试剂盒选用北京利德曼生化股份有限公司,并采用免疫比浊法进行检测。

1.3 观察及随访 观察指标:收集患者临床资料:性别、年龄、血常规、白蛋白、 $\beta_2$ 微球蛋白( $\beta_2$ -MG)、轻链类型、骨髓浆细胞比例、国际预后评分系统(ISS)分期、免疫球蛋白、及 FIB、PA 等后计算 FPR 值。随访方式和随访时间:通过电话、查找门诊或住院病历的方式对初诊 MM 患者进行随访。随访时间截止至 2023 年 1 月 1 日。总体生存时间(OS):从确诊之日至死亡或末次随访时间,无进展生存时间(PFS):从诱导治疗开始到进展、复发、死亡的时间。

1.4 统计学方法 应用 SPSS 23.0 进行统计学分析。符合正态分布的计量资料以( $\bar{x} \pm s$ )表示;计数资料以[n(%)]表示,采用  $\chi^2$  检验。采用受试者工作曲线特征(ROC)曲线计算 FPR 的最佳临界值。选用 Kaplan–Meier 方法和 Log–rank 检验进行生存分析,采用 Cox 比例风险回归模型进行单因素和多因素分析。以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

2.1 临床特征 高 FPR 组与低 FPR 组年龄、性别、肌酐、疗效评估、白蛋白比较,差异无统计学意义( $P > 0.05$ );高 FPR 组与低 FPR 组间 ISS 分期、 $\beta_2$ -MG、血红蛋白、血清钙、骨髓浆细胞比例及分型比较,差异有统计学意义( $P < 0.05$ ),见表 1。

2.2 FPR 的最佳临界和 ROC 曲线 ROC 曲线下面积(AUC)为 0.795( $P < 0.05$ ),根据约登指数计算 FPR 的最佳截断值为 0.0168,敏感性为 83.00%,特异性 67.90%(95%CI:0.707~0.884),见图 1。初诊 MM 患者将 FPR0.0168 作为最佳临界值,分为高 FPR 组( $FPR \geq 0.0168$ ,  $n=56$ )和低 FPR 组( $FPR < 0.0168$ ,  $n=44$ )。

2.3 影响初诊 MM 患者 OS 的单因素和多因素分析 100 例初诊 MM 患者中,高 FPR 组中位生存时间为 15(95%CI:10.082~19.918)个月,低 FPR 组中位 OS 时间尚未达到,高低 FPR2 组 OS 率比较,差异有统计学意义( $P < 0.05$ ),见图 2。单因素分析表明 ISS 分期 III 期、 $FPR \geq 0.0168$ 、白蛋白  $< 85$  g/L、骨髓浆细胞比例  $\geq 30\%$ 、疗效分组中疾病进展的 OS 显著缩短,是初诊 MM 患者 OS 的影响因素( $P < 0.05$ )。多因素分析表明,ISS 分期、高 FPR、白蛋白、骨髓浆细胞比例疗效是影响初诊 MM 患者 OS 的独立预后不良危险因素( $P < 0.05$ ),见表 2。

2.4 影响初诊 MM 患者 PFS 的单因素和多因素分析 100 例初诊 MM 患者中,高 FPR 组中位 PFS 为 14(95%CI:11.617~16.383)个月,低 FPR 组中位 PFS 时间尚未达到,高低 FPR2 组 PFS 率比较,差异有统计学意义( $P < 0.05$ ),见图 3。单因素分析表明,ISS 分期、高 FPR、白蛋白、骨髓浆细胞比例、疗效是初诊 MM 患者 PFS 的影响因素( $P < 0.05$ )。进一步将上述与 PFS 相关因素进行 COX 回归后表明,ISS 分期、高 FPR、白蛋白和疗效是影响初诊 MM 患者 PFS 的独立预后不良危险因素( $P < 0.05$ ),见表 3。

表 1 高 FPR 组与低 FPR 组患者的基线资料比较[n(%)]

临床特征	总数 (n=100)	低 FPR (n=44)	高 FPR (n=56)	$\chi^2$	P	临床特征	总数 (n=100)	低 FPR (n=44)	高 FPR (n=56)	$\chi^2$	P
性别				0.004	0.947	白蛋白(g/L)				0.877	0.349
男	61(61.00)	27(27.00)	34(34.00)			<35	53(53.00)	21(21.00)	32(32.00)		
女	39(39.00)	17(17.00)	22(22.00)			≥35	47(47.00)	23(23.00)	24(24.00)		
年龄(岁)				0.237	0.626	血清钙 (mmol/L)				4.342	0.037
<65	64(64.00)	27(27.00)	37(37.00)			≤2.65	91(91.00)	43(43.00)	48(48.00)		
≥65	36(36.00)	17(17.00)	19(19.00)			>2.65	9(9.00)	1(1.00)	8(8.00)		
ISS 分期				22.558	0.000	β <sub>2</sub> -MG(g/L)				19.126	0.000
I 期	23(23.00)	18(18.00)	5(5.00)			<5.5	55(55.00)	35(35.00)	20(20.00)		
II 期	32(32.00)	17(17.00)	15(15.00)			≥5.5	45(45.00)	9(9.00)	36(36.00)		
III 期	45(45.00)	9(9.00)	36(36.00)			骨髓浆细 胞比例				18.916	0.000
血红蛋白(g/L)				16.234	0.000	<30%	46(46.00)	31(31.00)	15(15.00)		
<85	50(50.00)	12(12.00)	38(38.00)			≥30%	54(54.00)	13(13.00)	41(41.00)		
≥85	50(50.00)	32(32.00)	18(18.00)			疗效评估				4.887	0.299
血肌酐(μmol/L)				0.002	0.967	完全缓解	18(18.00)	9(9.00)	9(9.00)		
<177	82(82.00)	36(36.00)	46(46.00)			非常好的	16(16.00)	4(4.00)	12(12.00)		
≥177	18(18.00)	8(8.00)	10(10.00)			部分缓解	22(22.00)	9(9.00)	13(13.00)		
分型				13.511	0.004	疾病稳定	7(7.00)	2(2.00)	5(5.00)		
IgA	25(25.00)	15(15.00)	10(10.00)			疾病进展	37(37.00)	20(20.00)	17(17.00)		
IgD	2(2.00)	2(2.00)	0								
IgG	56(56.00)	16(16.00)	40(40.00)								
轻链	17(17.00)	11(11.00)	6(6.00)								

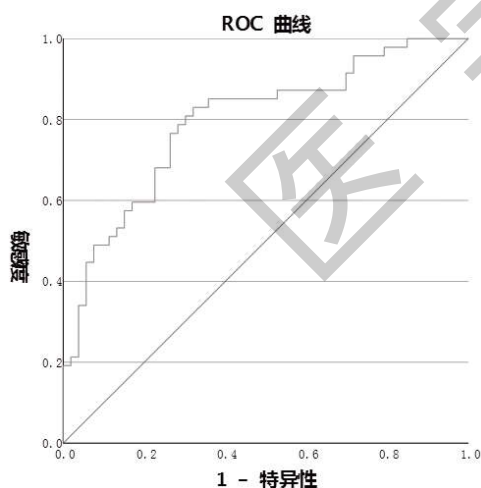


图 1 FPR 预测初诊 MM 患者 OS 的 ROC 曲线

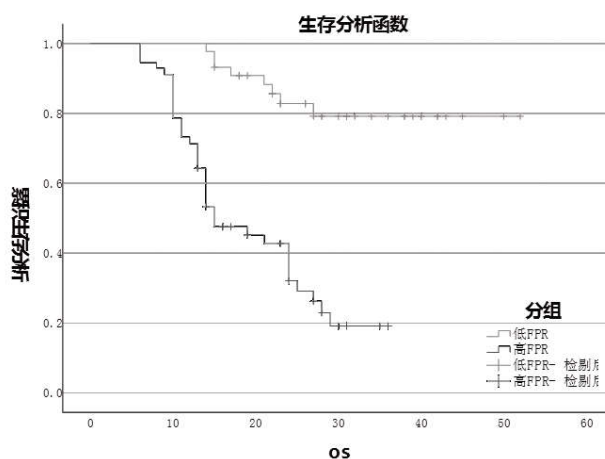


图 2 高 FPR 组和低 FPR 组患者 OS 曲线

表 2 影响初诊 MM 患者 OS 的单因素和多因素分析

因素	单因素回归		多因素回归	
	HR(95%CI)	P	HR(95%CI)	P
性别(男 vs.女)	1.143(0.638~2.047)	0.654		
年龄(≥65 岁 vs.<65 岁)	0.991(0.523~1.880)	0.979		
ISS 分期( I + II 期 vs. III 期)	29.900(11.311~79.041)	0.000	18.149(5.532~59.541)	0.000
血清钙(>2.65 mmol/L vs. ≤2.65 mmol/L)	1.675(0.71~3.951)	0.239		

表 2(续)

因素	单因素回归		多因素回归	
	HR(95%CI)	P	HR(95%CI)	P
FPR(≥0.0168 vs.<0.0168)	6.624(3.073~14.282)	0.000	2.877(1.198~6.908)	0.018
白蛋白(<85 g/L vs. ≥85 g/L)	0.361(0.194~0.671)	0.001	0.37(0.189~0.723)	0.004
骨髓浆细胞百分比(≥30% vs. <30%)	7.294(3.451~15.417)	0.000	3.396(1.356~8.507)	0.009
血肌酐(≥177 μmol/L vs.<177 μmol/L)	0.631(0.267~1.490)	0.293		
疗效(疾病缓解组 vs.疾病稳定组 vs.疾病进展组)	4.743(1.520~14.802)	0.007	7.996(2.225~28.516)	0.001

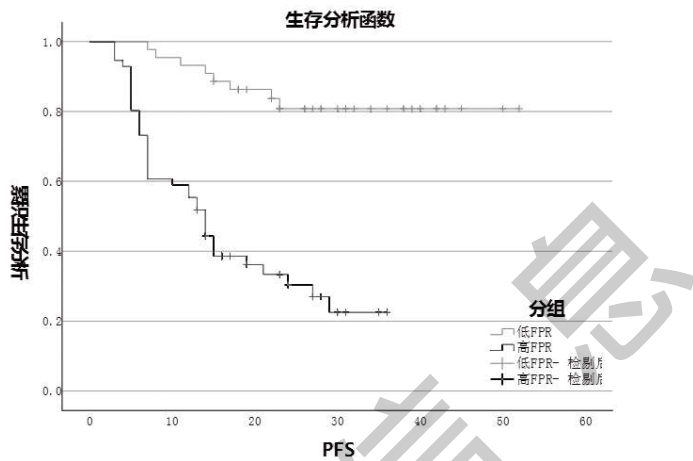


图 3 高 FPR 组和低 FPR 组患者 PFS 曲线

表 3 影响初诊 MM 患者 PFS 的单因素和多因素分析

因素	单因素回归		多因素回归	
	HR(95%CI)	P	HR(95%CI)	P
性别(男 vs.女)	1.219(0.638~2.185)	0.506		
年龄(≥65 岁 vs.<65 岁)	0.969(0.511~1.837)	0.924		
ISS 分期( I + II 期 vs.Ⅲ期)	89.869(20.034~403.133)	0.000	55.822(8.959~347.808)	0.000
血清钙(>2.65 mmol/L vs. ≤2.65 mmol/L)	1.732(0.734~4.087)	0.210		
FPR(≥0.0168 vs.<0.0168)	6.520(3.020~14.075)	0.000	6.787(2.507~18.372)	0.000
白蛋白(<85 g/L vs. ≥85 g/L)	0.386(0.208~0.715)	0.002	0.439(0.220~0.877)	0.020
骨髓浆细胞百分比(≥30% vs. <30%)	6.331(3.018~13.280)	0.000	1.711(0.741~3.952)	0.208
血肌酐(≥177 μmol/L vs.<177 μmol/L)	0.642(0.272~1.516)	0.312		
疗效(疾病缓解组 vs.疾病稳定组 vs.疾病进展组)	4.397(1.408~13.729)	0.011	6.806(1.915~24.193)	0.003

3 讨论

研究表明<sup>[9]</sup>,癌症组织中纤溶成分的存在是一个侵袭性的指标。FIB 是由肝脏合成的复合纤维糖蛋白,在炎症和癌症<sup>[10]</sup>中都有着重要的作用,其异常升高导致纤维蛋白溶解系统平稳紊乱,纤维蛋白溶解物质被激活,从而促进癌症发展。FIB 明显升高,导致血液粘度也增加,使癌症患者更有可能形成癌症栓塞,增加癌症转移和死亡的风险<sup>[12]</sup>。PA 可有效反映人体蛋白质急性变化<sup>[13]</sup>,可以作为需要营养监测的高危患者的标志,准确反映患者真实营养状态和免疫功

能。研究表明 PA 与肿瘤的复发和预后密切相关<sup>[14]</sup>,FPR 与多种实体肿瘤预后不良相关,包括膀胱癌<sup>[15]</sup>、肺癌<sup>[16]</sup>、肠癌<sup>[17]</sup>及胃癌<sup>[18]</sup>等。

本研究中 FPR 是在高凝状态和营养不良状态下建立的,能更加全面准确预测初诊 MM 患者预后情况。FPR 与 MM 的临床分期相关,高 FPR 较低 FPR 相比预后较差。生存分析表明,高 FPR 组总生存时间远低于低 FPR 组总生存时间,提示高 FPR 提示预后不良。这可能由于癌症细胞可合成并分泌额外的内源性纤维蛋白,从而促进 IL-6 的合成,改变白细胞浸

润性质,刺激T和B细胞促进慢性炎症反应。Fib与TGF- $\beta$ 、VEGF等结合既可以导致肿瘤细胞的血管生成、增殖、转移,也可以抑制癌症细胞的凋亡。白蛋白和PA被认为是全身炎症的营养指标和反应生物标志物。营养不良会损害免疫系统,增加感染的可能性,并通过加速全身炎症而促进恶性肿瘤的发展<sup>[9]</sup>。

本研究结果显示,ISS分期Ⅲ期、FPR $\geq 0.0168$ 、白蛋白 $< 85$  g/L、骨髓浆细胞比例 $\geq 30\%$ 、疗效分组中疾病进展的OS缩短,是初诊MM患者OS的影响因素( $P < 0.05$ ),而ISS分期Ⅲ期、FPR $\geq 0.0168$ 、白蛋白 $< 85$  g/L、骨髓浆细胞比例 $\geq 30\%$ 、是初诊MM患者PFS的影响因素( $P < 0.05$ )。多因素COX回归分析显示,初诊MM患者高FPR组出现死亡的风险是低FPR组出现死亡风险的2.877倍,同时接受PDD方案治疗后,高FPR组出现疾病进展的风险是低FPR组的6.787倍;ISS分期、高FPR、白蛋白、骨髓浆细胞比例疗效是影响初诊MM患者OS的独立预后不良危险因素,ISS分期、高FPR、白蛋白和疗效是影响初诊MM患者PFS的独立预后不良危险因素( $P < 0.05$ ),表明FPR可作为初诊MM患者预后不良的独立危险因素,临床中可监测实体恶性肿瘤的进展,对恶性肿瘤早期进行病情评估,为患者预后提供一个准确可靠的预测指标,有利于精准个体化治疗。

综上所述,FPR可作为评估初诊MM患者预后不良的生物学指标,为初诊的MM患者提供经济、简单、有效的生物标志物的预后信息。

#### 参考文献:

- [1]中国医师协会血液科医师分会,中华医学会血液学分会,黄晓军.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.
- [2]徐孙秋,赵攀,王智慧,等.治疗前尿酸水平在初诊多发性骨髓瘤患者预后判断中的价值[J].中国实验血液学杂志,2021,29(4):1216-1223.
- [3]李然天,孙紫千,王红兵.纤维蛋白原与前白蛋白比值对中老年非小细胞肺癌预后作用的研究[J].临床肿瘤学杂志,2019,24(3):237-241.
- [4]Kim KH, Park TY, Lee JY, et al. Prognostic significance of initial platelet counts and fibrinogen level in advanced non-small cell lung cancer[J]. J Korean Med Sci, 2014, 29(4):507-511.
- [5]徐小尚,蔡蓓蓓,章龙珍.纤维蛋白原与前白蛋白比值对肝细胞癌术后预后的预测价值[J].现代肿瘤医学,2021,29(18):3224-3228.
- [6]Ying HQ, Liao YC, Sun F, et al. The Role of Cancer-Elicited Inflammatory Biomarkers in Predicting Early Recurrence Within Stage II-III Colorectal Cancer Patients After Curable Resection[J]. J Inflamm Res, 2021, 14:115-129.
- [7]马晨俊,赵嘉闻,黎承杨,等.基于决策曲线探讨术前纤维蛋白原与前白蛋白比值在肾透明细胞癌预后中的作用[J].中华实验外科杂志,2022,39(6):1033-1037.
- [8]Rajkumar SV, Dimopoulos MA, Palumbo A, et al. International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma[J]. Lancet Oncol, 2014, 15(12):e538-e548.
- [9]Kumar S, Paiva B, Anderson KC, et al. International Myeloma Working Group consensus criteria for response and minimal residual disease assessment in multiple myeloma [J]. Lancet Oncol, 2016, 17(8):e328-e346.
- [10]Kwaan HC, Lindholm PF. Fibrin and Fibrinolysis in Cancer[J]. Semin Thromb Hemost, 2019, 45(4):413-422.
- [11]Jennewein C, Tran N, Paulus P, et al. Novel aspects of fibrin(o-) fragments during inflammation [J]. Mol Med, 2011, 17 (5-6): 568-573.
- [12]Zhang Y, Liu N, Liu C, et al. High Fibrinogen and Platelets Correlate with Poor Survival in Gastric Cancer Patients [J]. Ann Clin Lab Sci, 2020, 50(4):457-462.
- [13]崔晓玉,聂曦明,刘丽萍.急性缺血性卒中血管内治疗术后血清前白蛋白水平与预后的相关性研究 [J]. 中国卒中杂志, 2022, 17(7):758-763.
- [14]Ying HQ, Sun F, Liao YC, et al. The value of circulating fibrinogen-to-pre-albumin ratio in predicting survival and benefit from chemotherapy in colorectal cancer[J]. Ther Adv Med Oncol, 2021, 13:17588359211022886.
- [15]吴佳成,翟宝茜,姜力.术前纤维蛋白原与前白蛋白比值预测非肌层浸润性膀胱癌患者行经尿道膀胱肿瘤电切术预后临床价值[J].临床军医杂志,2020,48(12):1484-1486.
- [16]Li SQ, Jiang YH, Lin J, et al. Albumin-to-fibrinogen ratio as a promising biomarker to predict clinical outcome of non-small cell lung cancer individuals[J]. Cancer Med, 2018, 7(4):1221-1231.
- [17]Chen QG, Zhang L, Sun F, et al. Elevated FPR confers to radiochemoresistance and predicts clinical efficacy and outcome of metastatic colorectal cancer patients [J]. Aging (Albany NY), 2019, 11(6):1716-1732.
- [18]Zhang X, Zhao W, Chen X, et al. Combining the Fibrinogen-to-Pre-Albumin Ratio and Prognostic Nutritional Index (FPR-PNI) Predicts the Survival in Elderly Gastric Cancer Patients After Gastrectomy[J]. Onco Targets Ther, 2020, 13:8845-8859.
- [19]Li SQ, You XH, Sun F, et al. Albumin to fibrinogen ratio and fibrinogen to pre-albumin ratio are economical, simple and promising prognostic factors for solid malignancy[J]. J Thorac Dis, 2019, 11(Suppl 15):S2036-S2038.

收稿日期:2023-03-05;修回日期:2023-03-13

编辑/肖婷婷