

胱抑素 C、铁蛋白与骨髓瘤骨病病情严重程度及预后的关系

张慧敏,夏海龙,刘 北,焦 燕

(安徽医科大学附属巢湖医院血液内科,安徽 合肥 230026)

摘要:目的 探索血清胱抑素 C、铁蛋白与骨髓瘤骨病(MBD)严重程度及预后的相关性。方法 回顾性分析安徽医科大学巢湖医院和安徽医科大学第一附属医院 2017 年 10 月-2021 年 10 月的 152 例 MBP 患者的临床数据。依据影像学检查结果按病情的轻重将 MBP 患者分为 A、B、C、D 组,应用免疫比浊法测定四组血清胱抑素 C 和铁蛋白的水平,比较 4 组血清指标的变化,并用 Spearman 法分析血清胱抑素 C 和铁蛋白与 MBP 严重性之间的相关性。将全部患者按生存情况划分为生存组和死亡组,应用 Cox 回归对其预后相关因素进行分析。结果 血清胱抑素 C 和铁蛋白水平随患者病情严重程度的加重呈上升趋势 ($P<0.05$);Spearman 分析发现血清胱抑素 C 和铁蛋白的水平与 MBP 病情严重程度呈正相关($r=0.735, 0.801, P<0.05$);截至随访时间,152 例患者中存活 98 例(64.47%),死亡 54 例(35.53%),死亡组病理性骨折骨病类型比例、血清胱抑素 C 和铁蛋白水平均高于存活组($P<0.05$);血清胱抑素 C、铁蛋白高低水平生存曲线比较,差异有统计学意义($P<0.05$);Cox 回归分析显示血清胱抑素 C、铁蛋白、病理性骨折等是 MBP 患者预后的危险因素($P<0.05$)。结论 血清胱抑素 C、铁蛋白水平随着 MBP 病情加重而增高,两者均为 MBP 患者的预后危险因素。

关键词:多发性骨髓瘤骨病;胱抑素 C;铁蛋白

中图分类号:R733.3

文献标识码:A

DOI:10.3969/j.issn.1006-1959.2024.03.017

文章编号:1006-1959(2024)03-0089-06

Relationship Between Cystatin C, Ferritin and the Severity, Prognosis of Multiple Myeloma Bone Disease

ZHANG Hui-min, XIA Hai-long, LIU Bei, JIAO Yan

(Department of Hematology, Chaohu Hospital of Anhui Medical University, Heifei 230026, Anhui, China)

Abstract: **Objective** To explore the correlation between serum cystatin C, ferritin and the severity, prognosis of myeloma bone disease (MBD). **Methods** The clinical data of 152 MBD patients in Chaohu Hospital of Anhui Medical University and the First Affiliated Hospital of Anhui Medical University from October 2017 to October 2021 were retrospectively analyzed. According to the results of imaging examination, MBD patients were divided into groups A, B, C and D according to the severity of the disease. The levels of serum cystatin C and ferritin in the four groups were determined by immunoturbidimetry. The changes of serum indexes in the four groups were compared. Spearman method was used to analyze the correlation between serum cystatin C, ferritin and the severity of MBD. All patients were divided into survival group and death group according to their survival status, and Cox regression was used to analyze the prognostic factors. **Results** The levels of serum cystatin C and ferritin increased with the severity of the disease ($P<0.05$). Spearman analysis showed that the levels of serum cystatin C and ferritin were positively correlated with the severity of MBD ($r=0.735, 0.801, P<0.05$). As of the follow-up time, 98 of the 152 patients survived (64.47%) and 54 patients died (35.53%). The proportion of pathological fracture bone disease types, serum cystatin C and ferritin levels in the death group were higher than those in the survival group ($P<0.05$). There were significant differences in the survival curves of serum cystatin C and ferritin between high and low levels ($P<0.05$). Cox regression analysis showed that serum cystatin C, ferritin and pathological fracture were risk factors for the prognosis of MBD patients ($P<0.05$). **Conclusion** The levels of serum cystatin C and ferritin increase with the severity of MBD, both of which are prognostic risk factors for MBD patients. **Key words:** Myeloma bone disease; Cystatin C; Ferritin

多发性骨髓瘤(multiple myeloma, MM)是浆细胞恶性肿瘤,占血液系统恶性肿瘤第 2 位,目前无法治愈,其特点为克隆性浆细胞的异常增生和广泛浸润。而高达 90% 的 MM 患者会发生骨髓瘤骨病

(myeloma bone disease, MBD)^[1], 它是由于破骨细胞(osteoclast, OC)活性增强,成骨细胞(osteoblast, OB)功能受抑制,导致广泛性骨质溶解,患者出现骨痛、骨质疏松、病理性骨折及有关的神经压迫症状^[2]。由于 MBD 发病率较高,导致患者伤残率大^[3],给临床治疗带来较大困难。目前评估 MBD 集中在影像学检查, MRI、PET-CT 等普及性不足, X 线判断阳性率不高。随着 MBD 发生机理研究的深入,人们逐步发现骨代谢过程所引起的某些因子变化比影像学表现更早地出现,可以为 MBD 的早期检测提供依据,这

作者简介:张慧敏(1998.7-),女,安徽芜湖人,硕士研究生,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

对治疗 MBD 尤为重要,故对此类指标的探寻需更进一步深入。血清胱抑素 C 是一种非糖基化碱性蛋白质,铁蛋白作为储铁蛋白,在人体中普遍存在,研究表明,血清胱抑素 C^[4]、铁蛋白^[5]与 MM 密切相关,同时,血清胱抑素 C^[6]、铁蛋白^[7]又与骨质疏松存在一定的联系。故本研究将 152 例初治 MBD 患者分为 4 组,通过检测 4 组血清胱抑素 C、铁蛋白的水平,对其与 MBD 的严重程度及预后的关系展开深入研究,以便早期诊断 MBD,并对骨骼损害的程度进行全面评价,及早采用合理的治疗措施加以干预,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 回顾性分析安徽医科大学巢湖医院和安徽医科大学第一附属医院 2017 年 10 月—2021 年 10 月 152 例 MBD 患者的临床数据,根据影像学结果将 152 例骨病患者按照严重程度分为 A 组:骨质疏松;B 组:一个解剖学部位一个或数个溶骨性损害;C 组:两个或更多解剖学部位多处溶骨性损害;D 组:重度溶骨性损害,并伴病理性骨折)。A 组 20 例,男 9 例,女 11 例,年龄 51~90 岁,平均年龄(67.50±9.70)岁;B 组 35 例,男 19 例,女 16 例,年龄 49~89 岁,平均年龄(67.82±9.27)岁;C 组 40 例,男 21 例,女 19 例,年龄 46~82 岁,平均年龄 64.75 岁;D 组 57 例,男 32 例,女 25 例,年龄 44~85 岁,平均年龄(67.89±7.28)岁。4 组年龄、性别比较,差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。本研究经医院伦理委员会批准通过,患者知情同意并签署知情同意书。

1.2 纳入与排除标准 纳入标准:①MM 符合《中国多发性骨髓瘤诊治指南(2015 年修订)》^[8]中的诊断标准;②根据《多发性骨髓瘤骨病诊治指南》并结合影像学检查结果的初诊 MBD 患者;③有完整临床病历和 5 年随访资料。排除标准:①合并心、肝、肾等重要器官功能损害;②合并自身免疫疾病或结缔组织疾病;③有恶性肿瘤史;④曾有外伤性骨折;⑤近 1 个月使用激素、钙剂等药物。

1.3 方法 血清胱抑素 C、铁蛋白的检测:于治疗前抽取清晨空腹时静脉血 4 ml 于真空管中,室温下 4000 r/min 冷冻离心 10 min 后,采用全自动生化分析仪(西门子 ADVIA Chemistry XPT)检测血清胱抑素 C、铁蛋白水平(试剂盒均购于北京利德曼生化股份有限公司)。实验室监测指标血清胱抑素 C 水平(0.54~1.15 mg/L)、血清铁蛋白水平(男性参考区间

50~300 μg/ml,女性参考区间 12~150 μg/ml)、影像学检查(判读骨病类型)等临床资料。

1.4 统计学方法 使用 SPSS 24.0 软件进行数据处理,计量资料以($\bar{x}\pm s$)表示,两组间采用 t 检验,三组间采用单因素方差分析;计数资料以[$n(\%)$]为表示,采用 χ^2 检验。使用 Spearman 法分析血清胱抑素 C、铁蛋白与 MBD 严重程度的相关性。绘制受试者工作特征曲线(ROC),计算曲线下面积(AUC)和血清胱抑素 C、铁蛋白截断值。利用 Kaplan-Meier 法计算比较生存率,并进行 Log-rank 检验;采用 Cox 回归分析影响预后的因素。 $P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 四组血清胱抑素 C、铁蛋白水平比较 血清胱抑素 C、铁蛋白水平随病情严重程度升高,B 组较 A 组升高,C 组较 B 组升高,D 组较 C 组升高($P<0.05$),见表 1。

表 1 4 组血清胱抑素 C、铁蛋白水平比较($\bar{x}\pm s$)

| 组别 | <i>n</i> | 胱抑素(mg/L) | 铁蛋白(mg/ml) |
|----------|----------|--------------------------|---------------|
| A 组 | 20 | 1.04±0.15 | 141.30±55.91 |
| B 组 | 35 | 1.37±0.22 [△] | 205.62±63.44 |
| C 组 | 40 | 1.45±0.32 ^{△○} | 397.62±143.49 |
| D 组 | 57 | 2.30±0.76 ^{△○○} | 568.06±209.79 |
| <i>F</i> | | 46.371 | 60.251 |
| <i>P</i> | | <0.05 | <0.05 |

注:与 A 组相比较,[△] $P<0.05$;与 B 组相比较,[○] $P<0.05$;与 C 组相比较,[◇] $P<0.05$

2.2 血清胱抑素 C、铁蛋白水平与 MBD 严重程度的相关性 经 Spearman 相关分析,血清胱抑素 C 与 MBD 严重程度呈正相关($r=0.735, P<0.05$);铁蛋白与 MBD 严重程度呈正相关($r=0.801, P<0.05$),见图 1、图 2。

2.3 对 MBD 预后相关影响因素的分析 截止到随访时间,收治的 152 例患者中存活 98 人,死亡 54 人,分别为生存组,死亡组。和生存组相比,死亡组溶骨性病变≥2 例、病理性骨折中骨病的种类比例较高,胱抑素 C 及铁蛋白水平升高($P<0.05$),见表 2。

2.4 血清胱抑素 C、铁蛋白水平影响患者预后的截断值 ROC 分析结果显示,胱抑素 C、铁蛋白影响患者预后的截断值为 1.72 mg/L、346.25 μg/ml,见图 3。

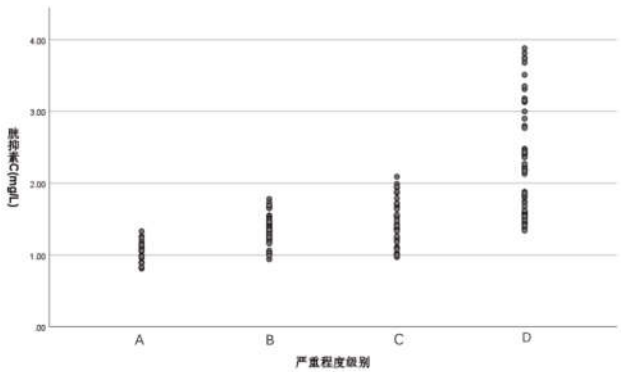


图 1 血清胱抑素 C 水平与 MBD 严重程度的相关性

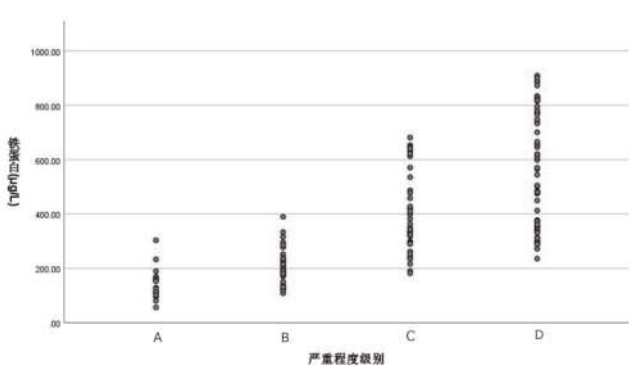


图 2 血清铁蛋白水平与 MBD 严重程度的相关性

表 2 影响 MBD 患者预后的相关因素分析[n(%), $\bar{x}\pm s$]

| 因素 | 生存组(n=98) | 死亡组(n=54) | 统计值 | P |
|-----------------|---------------------|---------------------|-----------------|-------|
| 溶骨性病变数 ≥ 2 | 44(44.90) | 52(96.30) | $\chi^2=39.528$ | <0.05 |
| 骨病类型 | | | $\chi^2=19.107$ | <0.05 |
| 骨质疏松 | 19(19.39) | 2(3.70) | | |
| 溶骨性破坏 | 54(55.10) | 20(37.04) | | |
| 病理性骨折 | 25(25.51) | 32(59.26) | | |
| 胱抑素 C(mg/L) | 1.44 \pm 0.49 | 2.17 \pm 0.78 | t=7.154 | <0.05 |
| 铁蛋白(mg/ml) | 283.38 \pm 146.20 | 565.48 \pm 231.89 | t=9.188 | <0.05 |

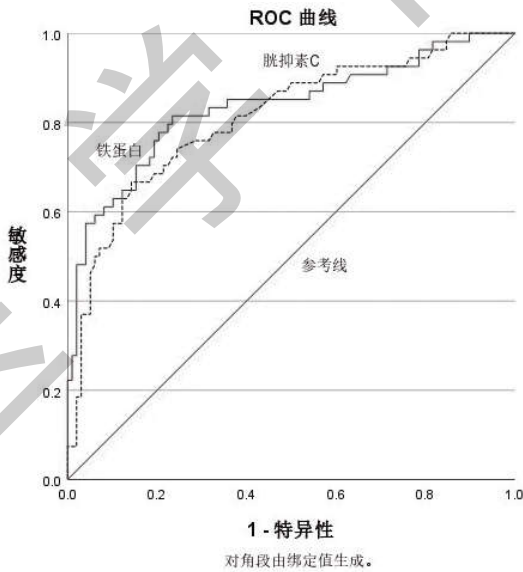


图 3 血清胱抑素 C、铁蛋白影响患者预后的 ROC 曲线

2.5 铁蛋白水平、血清胱抑素 C 与患者生存关系分析 以 ROC 截断值为界, 血清胱抑素 C 高于 1.72 mg/L 为高水平, 铁蛋白水平高于 346.25 μ g/ml 为高水平, 反之为对应因素的低水平。Kaplan-Meier 生存曲线显示, 截止到随访时间, 在血清胱抑素 C 中, 高水平患者的生存率为 28.00%, 低水平为 82.35%, 高低水平曲线比较, 差异有统计学意义(P <

0.05); 在血清铁蛋白中, 高水平患者的生存率为 34.33%, 低水平为 88.24%, 高低水平曲线比较, 差异有统计学意义(P <0.05), 见图 4、图 5。

2.6 Cox 回归分析影响预后的相关因素 血清胱抑素 C、血清铁蛋白、溶骨性病变更 ≥ 2 个、骨病类型(病理性骨折)是影响预后的危险因素(P <0.05), 见表 3。

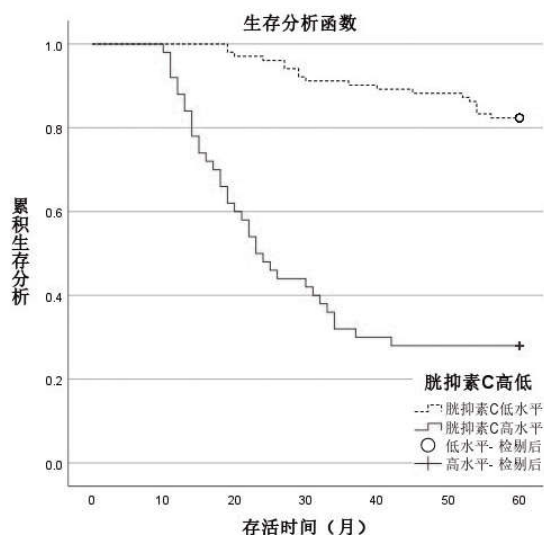


图 4 血清胱抑素 C 高低水平患者生存曲线

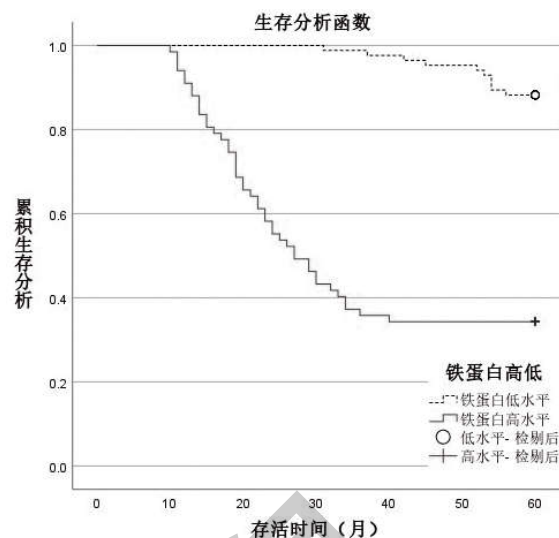


图 5 血清铁蛋白高低水平患者生存曲线

表 3 Cox 回归分析影响预后的危险因素

| 自变量 | 回归系数 | 标准误 | Wald | P | OR | 95%CI |
|------------------|-------|-------|--------|-------|-------|-------------|
| 溶骨性病变 ≥ 2 个 | 0.446 | 0.079 | 31.921 | 0.000 | 1.562 | 1.338~1.824 |
| 病理性骨折 | 0.661 | 0.439 | 6.578 | 0.037 | 0.543 | 0.230~1.284 |
| 胱抑素 C | 0.769 | 0.273 | 7.938 | 0.005 | 2.157 | 1.264~3.682 |
| 铁蛋白 | 1.459 | 0.215 | 45.918 | 0.000 | 4.301 | 2.820~6.559 |

3 讨论

MM 一般起病较慢、病程长,主要破坏骨骼,更甚者会出现截瘫,MBD 患者经治疗后容易出现感染、多器官衰竭等严重并发症且预后较差,评估疾病进展程度,适时预测预后,对改善患者预后具有重要的意义。本研究结果显示,随着病情严重程度的加重,4 组血清胱抑素 C、铁蛋白的水平亦随之升高 ($P<0.05$),说明这两个指标在血清中的水平可以提示骨病的等级。152 例患者截止随访时间,生存 98 例,死亡 52 例,单因素分析提示,死亡组胱抑素 C、铁蛋白、病理性骨折占比较生存组更高 ($P<0.05$),说明除已知影响骨病预后的因素外,以上因子均为预后预测指标。在生存曲线方面,高、低胱抑素 C、铁蛋白水平患者生存率比较,差异均有统计学意义 ($P<0.05$),高水平胱抑素 C、铁蛋白患者生存率较低水平患者变低 ($P<0.05$),同时 Cox 回归分析显示胱抑素 C、铁蛋白、病理性骨折等皆是影响 MBD 患者预后的危险因素 ($P<0.05$),提示胱抑素 C、铁蛋白与 MBD 的病情严重程度及预后关系紧密,可能会是新的预测指标。

MBD 主要通过刺激 MM 细胞使 OC 生成与激

活增多而导致骨吸收功能加强^[9],同时,OC 激活伴随着 OB 功能减弱或丧失,加之一系列细胞因子^[10]、蛋白通路^[11]的参与,骨吸收与骨形成之间的平衡失调而最终发生 MBD。胱抑素 C 又被称为半胱氨酸蛋白酶抑制剂 C^[12],它会抑制同型半胱氨酸酶分解,继而使其血清水平上升,而高同型半胱氨酸血症主要通过胱氨酸酶机制及线粒体机制引起骨髓间质干细胞、OB 等细胞株凋亡,并诱导单核巨噬细胞向 OC 分化,抑制 OC 凋亡,从而影响骨转化降低骨密度;且同型半胱氨酸还可直接与细胞外基质中的胶原结合,致酶交联和高级糖基化末端形成,赖氨酸氧化酶表达调节的酶交联实际水平的降低和高级糖基化末端的过度积累降低骨胶原网状结构的形成^[13],导致骨强度减弱增加骨折风险。有研究表明^[14],血清胱抑素 C 与 OC 之间存在关系,其通过一种涉及 RANK 信号的细胞内机制直接与 OC 祖细胞相互作用,骨质疏松患者 OC 分化加剧,分解受到抑制,此时可因 OC 祖细胞无法摄取胱抑素 C 而使血清胱抑素 C 含量增高,这一机理可解释骨质疏松中血清胱抑素 C 增加的原因。Herrmann M 等^[15]最早的研究认为除以上机制外,胱抑素 C 还可直接通过减少骨血流量使

骨灌注减少,导致骨结构变化和稳定性降低从而促进骨质破坏。

血清铁蛋白的核心三价铁有很强的组合和储存铁的功能,所以铁蛋白对机体内铁缺乏和铁过载有很好的判定作用。本研究发现铁蛋白水平升高是 MBP 发生的危险因素。OB 与 OC 共同作用于骨重塑,OC 主要吸收骨组织并产生骨陷窝,由此产生的骨陷窝主要由积合成新骨骼的 OB 填充,而铁超载会破坏这一平衡^[16]。其次,铁过载促 OC 抑 OB 效应会引起芬顿反应并生成大量具有氧化能力的羟自由基^[17],羟自由基作为第二信使会引起活性氧在体内的积累,导致 OB 增殖活性下调、完整性被破坏、从而引起细胞凋亡并影响骨的重建^[18];同时,活性氧蓄积还可作用于 NF- κ B 这一信号通路,激活 BMPs、Wnts 等信号通路可促进 OB 增殖,而 NF- κ B 却抑制这些信号通路,激活成骨细胞 JNK、P38 等信号通路,促进成骨细胞 RANKL 表达,抑制护骨素表达,促 OC 分化,最终导致骨质疏松^[19]。除此之外,体外实验证明,过量铁会对 OB 的生物活性产生相反的影响,使其特定基因表达减少,如相关转录因子 2 (Runx2)、碱性磷酸酶(ALP)和 I 型胶原蛋白^[20],ALP 由成骨细胞分泌,在骨矿化中起重要作用,Runx2 为成骨细胞分化的靶点,控制骨钙素、骨桥蛋白等骨特异性转录蛋白,但 50 μ mol/L 的铁就能完全抑制 Runx2、骨钙素和 ALP 的上调^[21],I 型胶原蛋白对骨转换有重要影响,然而,过量铁能明显诱导并加速 I 型胶原蛋白的降解^[22,23],以上机制共同作用促进骨病的发生。

综上所述,胱抑素 C 和血清铁蛋白在骨代谢和骨重塑平衡中具有重要作用。二者任何一种过量均会影响 OB 和 OC 的增殖和分化,导致骨量减少和骨折的风险增加。胱抑素 C、铁蛋白水平调节在 MBP 的治疗中具有巨大的临床潜力,可能为将来诊断、治疗 MBP 及其预后评估提供新的临床生化指标,同时也为临床医生提供新的认识和方向,进而更好地服务于患者。

参考文献:

[1]Irisawa H.Bone disease in multiple myeloma [J].Nippon Rinsho,2015,73(1):42-46.
[2]Terpos E,Ntanasis-Stathopoulos I,Gavriatopoulou M,et al. Pathogenesis of bone disease in multiple myeloma: from bench to bedside[J].Blood Cancer J,2018,8(1):7.

[3]刘巍峰,王涛,李远,等.多发性骨髓瘤骨病的外科治疗及预后因素[J].中华骨科杂志,2018,38(14):841-850.
[4]盛德菁,吴冠宇,谷和先,等.骨髓细胞形态学,血清胱抑素 C、 β 2 微球蛋白水平在多发性骨髓瘤诊断中的应用[J].中国临床医生杂志,2022,50(7):823-826.
[5]王海颖,李永伟.血清叶酸、铁蛋白监测在多发性骨髓瘤诊治中的价值研究[J].中国现代医学杂志,2016,26(19):117-119.
[6]Vacek TP,Kalani A,Voor MJ,et al.The role of homocysteine in bone remodeling [J].Clin Chem Lab Med,2013,51 (3):579-590.
[7]Che J,Yang J,Zhao B,et al.The Effect of Abnormal Iron Metabolism on Osteoporosis [J].Biol Trace Elem Res,2020,195 (2):353-365.
[8]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(2015 年修订)[J].中华内科杂志,2015,54(12):1066-1070.
[9]Longo V,Brunetti O,D'Oronzo S,et al.Therapeutic approaches to myeloma bone disease: an evolving story [J].Cancer Treat Rev,2012,38(6):787-797.
[10]Wada A,Ito A,Iitsuka H,et al.Role of chemokine CX3CL1 in progression of multiple myeloma via CX3CR1 in bone microenvironments[J].Oncol Rep,2015,33(6):2935-2939.
[11]Crevenna R.Typical aspects in the rehabilitation of cancer patients suffering from metastatic bone disease or multiple myeloma[J].Wien Klin Wochenschr,2019,131(21):567-575.
[12]张鲲,张婵媛,陈剑,等.老年代谢综合征人群胱抑素 C 浓度研究[J].首都医科大学学报,2017,38(4):535-540.
[13]Milovanovic P,Hrncic D,Radotic K,et al.Moderate hyperhomocysteinemia induced by short-term dietary methionine overload alters bone microarchitecture and collagen features during growth[J].Life Sciences,2017:9-16.
[14]Stralberg F,Henning P,Gjertsson I,et al.Cysteine proteinase inhibitors regulate human and mouse osteoclastogenesis by interfering with RANK signaling [J].FASEB Journal,2013,27 (7):2687-2701.
[15]Herrmann M,Widmann T,Herrmann W.Homocysteine - A newly recognised risk factor for osteoporosis [J].Clinical Chemistry and Laboratory Medicine,2005,43(10):1111-1117.
[16]Jeney V.Clinical Impact and Cellular Mechanisms of Iron Overload-Associated Bone Loss[J].Front Pharmacol,2017,8:77.
[17]Elena G,Stefania R,Gaetano C.Dual Role of ROS as Signal and Stress Agents: Iron Tips the Balance in favor of Toxic Effects[J].Oxidative Medicine and Cellular Longevity,2016,2016 (2016-2-24):8629024.

(下转第 113 页)

(上接第 93 页)

[18]Zofkova I,Davis M,Blahos J.Trace elements have beneficial, as well as detrimental effects on bone homeostasis[J].Physiol Res, 2017,66(3):391-402.

[19]Sisay M,Abdela J,Molla Y.The molecular triad system involving RANK/RANKL/OPG as therapeutic targets for metabolic bone diseases [J].Journal of Drug Delivery and Therapeutics,2016,6(6):31-39.

[20]Chen B,Yan YL,Liu C,et al.Therapeutic Effect of Deferoxamine on Iron Overload-Induced Inhibition of Osteogenesis in a Zebrafish Model [J].Calcified Tissue International,2014,94(3): 353-360.

[21]Balogh E,Tolnai E,Nagy B Jr,et al.Iron overload inhibits osteogenic commitment and differentiation of mesenchymal stem cells via the induction of ferritin [J]. BiochimBiophys Acta, 2016,1862(9):1640-1649.

[22]Qian C,Zhang X,Jiang J,et al.Postmenopausal Iron Overload Exacerbated Bone Loss by Promoting the Degradation of Type I Collagen[J].Biomed Research International,2017,2017:1-9.

[23]陆敏秋,褚彬,白砚霞,等.多发性骨髓瘤预后的影响因素研究[J].中国全科医学,2016,19(6):658-665.

收稿日期:2023-03-06;修回日期:2023-03-15

编辑/王萌