

# 血小板与淋巴细胞比值在多发性骨髓瘤预后中的价值

王晓雪<sup>1,2</sup>, 王芝涛<sup>1,2</sup>, 秦 慧<sup>1,2</sup>

(1.安徽医科大学第二附属医院血液内科,安徽 合肥 230601;

2.安徽医科大学血液病研究中心,安徽 合肥 230032)

**摘要:**目的 分析外周血血小板计数与淋巴细胞比值(PLR)在多发性骨髓瘤患者预后中的价值。方法 收集 2015 年 1 月—2019 年 9 月安徽医科大学第二附属医院收治的 138 例初诊多发性骨髓瘤患者的临床资料,依据受试者工作特征(ROC)曲线确定 PLR 的最佳截断值并将患者分为高 PLR 组和低 PLR 组,比较两组一般资料及实验室指标,并分析 PLR 在预后中的价值。结果 ROC 曲线分析显示,PLR 预测多发性骨髓瘤生存最佳截断值为 133.88,其中 AUC 为 0.600,灵敏度 46.60%,特异度 76.60%。高 PLR 组和低 PLR 组分型、有无髓外疾病比较,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。138 例多发性骨髓瘤患者共 58 例死亡,死亡率为 42.03%;高 PLR 组中位 OS 为 29 个月(1~71 个月),低 PLR 组中位 OS 为 27 个月(1~79 个月),组间比较,差异有统计学意义( $P<0.05$ );单因素 Cox 分析显示,EOCG 评分、血小板计数、PLR 水平、乳酸脱氢酶、髓外病变与多发性骨髓瘤患者 OS 有关;多因素 Cox 分析显示,血小板计数 $<100\times 10^9/L$ 、PLR $\geq 133.88$ 、乳酸脱氢酶 $\geq 250 U/L$ 、髓外病变是影响多发性骨髓瘤患者 OS 的独立不良预后因素。结论 初诊时外周血 PLR 与多发性骨髓瘤髓外病变相关,对预后具有一定的预测价值,是多发性骨髓瘤患者 OS 的独立预后预测指标。

**关键词:**多发性骨髓瘤;血小板与淋巴细胞比值;总体生存期

中图分类号:R733.3

文献标识码:A

DOI:10.3969/j.issn.1006-1959.2022.12.026

文章编号:1006-1959(2022)12-0109-04

## Prognostic Value of Platelet to Lymphocyte Ratio in Multiple Myeloma

WANG Xiao-xue<sup>1,2</sup>, WANG Zhi-tao<sup>1,2</sup>, QIN Hui<sup>1,2</sup>

(1.Department of Hematology,the Second Hospital of Anhui Medical University,Hefei 230601,Anhui,China;

2.Hematology Research Center of Anhui Medical University,Hefei 230032,Anhui,China)

**Abstract:**Objective To analyze the prognostic value of peripheral blood platelet to lymphocyte ratio (PLR) in patients with multiple myeloma. Methods The clinical data of 138 patients with newly diagnosed multiple myeloma admitted to the Second Affiliated Hospital of Anhui Medical University from January 2015 to September 2019 were collected. The optimal cut-off value of PLR was determined according to the receiver operating characteristic (ROC) curve and the patients were divided into high PLR group and low PLR group. The general data and laboratory indexes were compared between the two groups, and the value of PLR in prognosis was analyzed. Results ROC curve analysis showed that the optimal cutoff value of PLR for predicting the survival of multiple myeloma was 133.88, with AUC of 0.600, the sensitivity was 46.60% and specificity was 76.60%. There was a statistically significant difference between the high PLR group and the low PLR group in component types and the presence of extramedullary lesions ( $P<0.05$ ). There were 58 deaths in 138 patients with multiple myeloma, with a mortality rate of 42.03%; the median OS in the high PLR group was 29 months (1-71 months), and that in the low PLR group was 27 months (1-79 months), the difference between groups was statistically significant ( $P<0.05$ ). Univariate Cox analysis showed that EOCG score, platelet count, PLR level, lactate dehydrogenase and extramedullary lesions were associated with OS in patients with multiple myeloma. Multivariate Cox analysis showed that platelet count  $<100\times 10^9/L$ , PLR $\geq 133.88$ , lactate dehydrogenase $\geq 250 U/L$  and extramedullary lesions were independent poor prognostic factors for OS in patients with multiple myeloma. Conclusion PLR in peripheral blood at initial diagnosis is associated with extramedullary lesions in multiple myeloma, which has certain predictive value for prognosis and is an independent prognostic predictor of OS in patients with multiple myeloma.

**Key words:** Multiple myeloma; Platelet to lymphocyte ratio; Overall survival

多发性骨髓瘤(multiple myeloma)是血液系统第 2 位恶性肿瘤<sup>[1]</sup>,常见的临床表现有高钙血症、肾损伤、贫血和骨破坏<sup>[2]</sup>,是一种无法治愈的疾病<sup>[3,4]</sup>。炎症反应是肿瘤微环境的重要组成部分。有研究认为炎症因子可以间接反映骨髓微环境的状况,在骨髓瘤细胞生长、存活、迁移以及耐药的调控过程中起到重要作用<sup>[5]</sup>。血小板与淋巴细胞比值(PLR)是重要的炎症指标,其与卵巢癌、肺癌等恶性肿瘤预后密切

相关<sup>[6,7]</sup>。但 PLR 在多发性骨髓瘤患者预后中的价值研究尚少,且相关预后价值存在一定争议。本研究主要分析 PLR 在多发性骨髓瘤患者预后中的价值。

### 1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2015 年 1 月—2019 年 9 月安徽医科大学第二附属医院收治初诊多发性骨髓瘤患者 138 例作为研究对象,其中男 85 例,女 53 例;年龄 32~91 岁,中位年龄 66 岁。纳入标准:所有患者均经实验室或病理学诊断多发性骨髓瘤明确;符合中国多发性骨髓瘤诊疗指南<sup>[8]</sup>(2013 年修订)中的诊断标准。排除标准:严重感染、其他恶性肿瘤疾病;确诊前行放疗;临床资料不完整。本研究经医院伦理委员会审批通过,所有患者及家属均知情同意并签署知情同意书。

基金项目:安徽省自然科学基金项目(编号:2008085QH372)

作者简介:王晓雪(1995.6-),女,安徽阜阳人,硕士研究生,主要从事浆细胞肿瘤与临床研究

通讯作者:秦慧(1969.5-),女,四川成都人,博士,主任医师,主要从事血液肿瘤疾病与临床研究

1.2 方法 收集患者临床资料,包括一般资料:初诊时年龄、性别、分型、Durie-Salmon(DS)分期、国际分期系统(ISS)分期、EOCG 评分;实验室资料:血红蛋白、中性粒细胞、血小板计数、血小板与中性粒细胞比值、血肌酐、血清钙、白蛋白、乳酸脱氢酶、骨髓浆细胞比例、有无髓外病变。依据受试者工作特征(ROC)曲线确定 PLR 的最佳截断值并将患者分为高 PLR 组和低 PLR 组。

1.3 随访 通过门诊核电话等方式随访患者至 2021 年 7 月 1 日,并统计患者总体生存期(OS),OS 定义为从确诊疾病时间至任何原因所致患者死亡事件发生或随访时间。

1.4 统计学方法 采用 SPSS 25.0 统计软件进行数据处理。计数资料以(*n*)表示,组间比较采用  $\chi^2$  检验;绘制受试者工作操作(ROC)曲线,检验外周血 PLR 水平预测多发性骨髓瘤患者生存价值;通过 Kaplan-Meier 法绘制患者生存曲线,Cox 比例风险回归模型行单因素及多因素分析。以  $P<0.05$  表示差异有统计学意义。

## 2 结果

2.1 外周血 PLR 最佳截断值的确定 ROC 曲线分析显示,PLR 预测多发性骨髓瘤生存最佳截断值为

133.88,其中 AUC 为 0.600,灵敏度 46.60%,特异度 76.60%,见图 1。

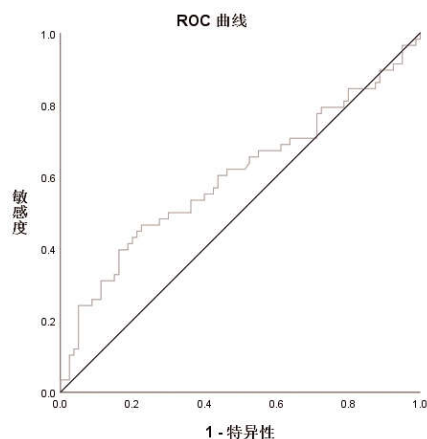


图 1 PLR 与 OS 相关的 ROC 曲线图

2.2 外周血 PLR 与多发性骨髓瘤患者临床特征的关系 高 PLR 组和低 PLR 组分型、有无髓外疾病比较,差异有统计学意义( $P<0.05$ );两组性别、年龄、DS 分期、ISS 分期、EOCG 评分、血红蛋白、肌酐、血清钙、白蛋白、乳酸脱氢酶、 $\beta_2$  微球蛋白、骨髓浆细胞比例比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ ),见表 1。

表 1 外周血 PLR 与多发性骨髓瘤患者临床特征的关系(*n*)

项目	低 PLR 组 ( <i>n</i> =93)	高 PLR 组 ( <i>n</i> =45)	$\chi^2$	<i>P</i>	项目	低 PLR 组 ( <i>n</i> =93)	高 PLR 组 ( <i>n</i> =45)	$\chi^2$	<i>P</i>
性别			1.926	0.165	肌酐(mmol/L)			1.312	0.252
女	32	21			<111	51	20		
男	61	24			≥111	42	25		
年龄(岁)			0.028	0.868	血清钙(mmol/L)			0.154	0.695
<65	42	21			<2.65	75	35		
≥65	51	24			≥2.65	18	10		
分型			4.459	0.035	白蛋白(g/L)			0.001	0.971
IgG	55	18			≥35	23	11		
非 IgG	38	27			<35	70	34		
DS 分期			2.184	0.139	乳酸脱氢酶(U/L)			0.265	0.607
I + II	25	7			<250	66	30		
III	68	38			≥250	27	15		
ISS 分期			1.148	0.284	$\beta_2$ 微球蛋白(mg/L)			0.372	0.542
I + II	42	16			<3.5	11	7		
III	51	29			≥3.5	82	38		
EOCG 评分(分)			2.329	0.127	骨髓浆细胞			1.016	0.313
0~2	64	25			<10%	14	4		
3~5	29	20			≥10%	79	41		
血红蛋白(g/L)			0.068	0.794	髓外病变			6.105	0.013
≥90	31	14			无	79	30		
<90	62	31			有	14	15		

2.3 外周血 PLR 在多发骨髓瘤患者预后中的价值  
截止到末次随访日期,中位随访时间为 28.05 个月(1~79 个月),138 例多发骨髓瘤患者共 58 例死亡,死亡率为 42.03%;高 PLR 组中位 OS 为 29 个月(1~71 个月),低 PLR 组中位 OS 为 27 个月(1~79 个月),组间比较,差异有统计学意义( $P<0.05$ ),见图 2。

2.4 多发骨髓瘤患者单因素及多因素预后分析  
单因素 Cox 分析显示,EOCG 评分、血小板计数、PLR 水平、乳酸脱氢酶、髓外病变与多发骨髓瘤患者 OS 有关;多因素 Cox 分析显示,血小板计数 $<100\times10^9/L$ 、PLR $\geq133.88$ 、乳酸脱氢酶 $\geq250\text{ U/L}$ 、髓外病变是影响多发骨髓瘤患者 OS 的独立不良预后因素,见表 2、表 3。

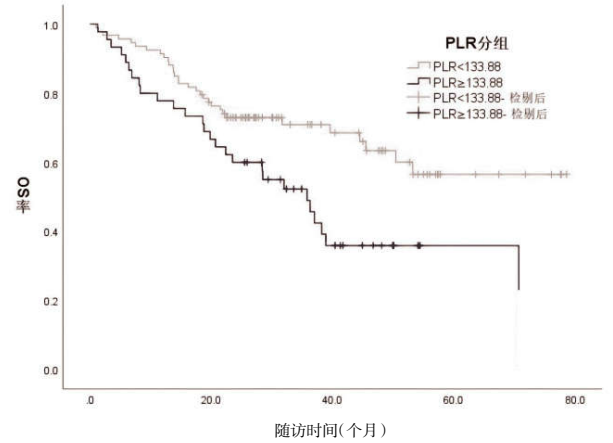


图 2 高 PLR 组和低 PLR 组生存曲线图

表 2 多发骨髓瘤患者预后生存的单因素分析

因素	OR	95%CI	P	因素	OR	95%CI	P
性别	0.835	0.635~1.099	0.199	PLR	2.065	1.229~3.470	0.006
年龄	1.422	0.839~2.409	0.190	肌酐	1.564	0.932~2.626	0.090
分型	0.879	0.523~1.476	0.625	钙	0.928	0.487~1.769	0.821
DS 分期	0.900	0.492~1.645	0.732	白蛋白	1.358	0.718~2.569	0.347
ISS 分期	1.230	0.727~2.081	0.441	乳酸脱氢酶	2.615	1.551~4.410	0.000
EOCG 评分	1.993	1.187~3.347	0.009	$\beta_2$ 微球蛋白	1.311	0.593~2.894	0.503
血红蛋白	0.825	0.482~1.411	0.482	浆细胞	0.886	0.434~1.806	0.738
血小板计数	2.369	1.391~4.034	0.002	髓外病变	4.823	2.854~8.150	0.000

表 3 多发骨髓瘤患者预后生存的多因素分析

因素	OR	95%CI	P
EOCG 评分	/	/	0.396
血小板计数 $<100\times10^9/L$	2.011	1.111~3.639	0.021
PLR $\geq133.88$	2.267	1.302~3.945	0.004
乳酸脱氢酶 $\geq250\text{ U/L}$	2.096	1.186~3.703	0.011
有髓外病变	3.570	2.061~6.183	0.000

3 讨论

多发骨髓瘤是一种具有高度异质性的血液恶性肿瘤。目前评估多发骨髓瘤预后的因素主要包括疾病分期、体能状态、年龄和合并症等<sup>[9]</sup>,上述主要反映肿瘤细胞遗传学和肿瘤负荷,但未纳入反映免疫功能的标记物质用于评价疾病进展的预测因素包括骨髓微小残留病变(MRD)检测及 PET 成像,但其价格高昂,设备需求高,无普及性<sup>[10,11]</sup>。因此,积极寻找新型预后指标对多发骨髓瘤患者进行全面的预后评估具有重要意义。

炎症细胞可以分泌细胞因子及生长因子,对细胞 DNA 造成损伤,促进肿瘤细胞的增殖、免疫逃逸等,参与了疾病的进展。PLR 为血小板计数与淋巴细胞计数的比值,是一种非特异性的炎症指标,可以反映机体的炎症状态及水平。已有多项研究表明<sup>[12-15]</sup>,

较高的 PLR 水平与前列腺癌、肝癌、肺癌、胃癌、卵巢癌等实体肿瘤的不良预后有关,但仅有少数研究报道 PLR 在多发骨髓瘤预后中的价值。

血小板及淋巴细胞为肿瘤微环境的组成成分。血小板是参与机体止血、炎症及肿瘤学等过程的重要物质。有研究表明<sup>[16]</sup>,血小板通过保护循环肿瘤细胞在血管内逃避免疫剪切及免疫攻击,分泌并释放血小板衍生生长因子(PDGF)、血管内皮生长因子(VEGF)、肿瘤生长因子  $\beta$ (TGF- $\beta$ )等因子及相关蛋白成分,促进肿瘤细胞的生长、黏附、增殖及转移,血小板增多与多种实体肿瘤及心血管疾病的不良预后有关。但在骨髓瘤患者中,血小板减少可能预示着更差的预后,这与血小板在实体肿瘤的预后价值表现出不一致的结果,有研究者认为这可能是多发骨髓瘤有骨髓受累、骨髓内浆细胞浸润等多种因素所致<sup>[17,18]</sup>。本研究结果显示,血小板计数 $<100\times10^9/L$ 的多发骨髓瘤患者在排除其他临床预后因素的影响下,生存期较短。淋巴细胞是体内免疫反应的重要细胞成分,B 淋巴细胞生成受损是活动性多发骨髓瘤的标志性特征。淋巴细胞计数减少时,其抗肿瘤能力下降,肿瘤细胞难以消除,有利于肿瘤细胞的发生发展。据报道<sup>[9]</sup>,浸润肿瘤的淋巴细胞数量增加可能

是预后良好的标志之一。赵泽昊等<sup>[19]</sup>研究发现, PLR>135 是多发性骨髓瘤患者预后的危险因素。崔壮壮等<sup>[20]</sup>研究发现, PLR 升高的患者总体生存时间和无进展生存时间较降低者短。然而, Li Y 等<sup>[21]</sup>认为 PLR 与多发性骨髓瘤患者预后之间不存在相关性。本研究结果显示, PLR $\geq$ 133.88 是多发性骨髓瘤患者的独立不良预后因素。此外, 本研究还发现, 多发性骨髓瘤患者初诊时高 PLR 较低 PLR 髓外发生率高。髓外病变为骨髓外克隆性浆细胞浸润, 可以反映浆细胞的侵袭能力及疾病的肿瘤负荷, 往往伴有髓外病变预示着预后不良, 常规治疗欠佳。在排除其他临床因素干扰后, 本研究多因素 Cox 分析显示髓外病变为不良预后的独立预后参数, 因此有无髓外病变联合 PLR 可能会更好地评估多发性骨髓瘤预后。然而, 目前有关 PLR 在多发性骨髓瘤预后中的研究较少, 且各项研究之间存在争议, 尚无统一论, 因此还需要更深入的研究。

综上所述, PLR 对初诊多发性骨髓瘤预后具有一定的预测价值, 且 PLR 值升高与部分临床特征有关, 尤其是髓外病变, PLR $\geq$ 133.88 是 OS 的独立预后预测指标。

#### 参考文献:

- [1]Soliman AM, Das S, Teoh SL. Next-Generation Biomarkers in Multiple Myeloma: Understanding the Molecular Basis for Potential Use in Diagnosis and Prognosis [J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(14):7470.
- [2]Kumar SK, Callander NS, Alsina M, et al. NCCN Guidelines Insights: Multiple Myeloma, Version 3.2018 [J]. *J Natl Compr Canc Netw*, 2018, 16(1):11-20.
- [3]Avet-Loiseau H. Introduction to a review series on advances in multiple myeloma [J]. *Blood*, 2019, 133(7):621.
- [4]Rodriguez-Otero P, Paiva B, San-Miguel JF. Roadmap to cure multiple myeloma [J]. *Cancer Treatment Reviews*, 2021, 100:102284.
- [5]Podar K, Chauhan D, Anderson KC. Bone marrow microenvironment and the identification of new targets for myeloma therapy [J]. *Leukemia*, 2009, 23(1):10-24.
- [6]Ceran MU, Tasdemir U, Colak E, et al. Can complete blood count inflammatory parameters in epithelial ovarian cancer contribute to prognosis? - a survival analysis [J]. *J Ovarian Res*, 2019, 12(1):16.
- [7]Lochowski M, Chalubińska-Fendler J, Zawadzka I, et al. The Prognostic Significance of Preoperative Platelet-to-Lymphocyte and Neutrophil-to-Lymphocyte Ratios in Patients Operated for Non-Small Cell Lung Cancer [J]. *Cancer management and research*, 2021, 13:7795-7802.
- [8]中国医师协会血液科医师分会, 中华医学会血液学分会, 中国多发性骨髓瘤工作组. 中国多发性骨髓瘤诊治指南(2013年修订)[J]. *中华内科杂志*, 2013, 52(9):791-795.
- [9]Szudy-Szczyrek A, Mlak R, Mielnik M, et al. Prognostic value of pretreatment neutrophil-to-lymphocyte and platelet-to-lymphocyte ratios in multiple myeloma patients treated with thalidomide-based regimen [J]. *Ann Hematol*, 2020, 99(12):2881-2891.
- [10]Munshi NC, Avet-Loiseau H, Rawstron AC, et al. Association of Minimal Residual Disease With Superior Survival Outcomes in Patients With Multiple Myeloma [J]. *JAMA Oncology*, 2017, 3(1):28.
- [11]Sweiss K, Lee J, Mahmud N, et al. Combined immune score of lymphocyte to monocyte ratio and immunoglobulin levels predicts treatment-free survival of multiple myeloma patients after autologous stem cell transplant [J]. *Bone Marrow Transplant*, 2020, 55(1):199-206.
- [12]Kaynar M, Yildirim ME, Gul M, et al. Benign prostatic hyperplasia and prostate cancer differentiation via platelet to lymphocyte ratio [J]. *Cancer Biomarkers*, 2015, 15(3):317-323.
- [13]Schobert IT, Savic LJ, Chapiro J, et al. Neutrophil-to-lymphocyte and platelet-to-lymphocyte ratios as predictors of tumor response in hepatocellular carcinoma after DEB-TACE [J]. *European Radiology*, 2020, 30(10):5663-5673.
- [14]Russo A, Russano M, Franchina T, et al. Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio (NLR), Platelet-to-Lymphocyte Ratio (PLR), and Outcomes with Nivolumab in Pretreated Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC): A Large Retrospective Multicenter Study [J]. *Adv Ther*, 2020, 37(3):1145-1155.
- [15]Fang T, Wang Y, Yin X, et al. Diagnostic Sensitivity of NLR and PLR in Early Diagnosis of Gastric Cancer [J]. *Journal of Immunology Research*, 2020, 2020:1-9.
- [16]Peterson JE, Zurakowski D, Italiano JE, et al. Normal ranges of angiogenesis regulatory proteins in human platelets [J]. *American Journal of Hematology*, 2010, 85(7):487-493.
- [17]Kyle RA, Gertz MA, Witzig TE, et al. Review of 1027 patients with newly diagnosed multiple myeloma [J]. *Mayo Clin Proc*, 2003, 78(1):21-33.
- [18]Tao ZF, Fu WJ, Yuan ZG, et al. Prognostic factors and staging systems of multiple myeloma [J]. *Chin Med J (Engl)* 2007, 120(19):1655-1658.
- [19]赵泽昊, 孙海英. 初诊多发性骨髓瘤患者血液炎症指标与预后的相关性分析 [J]. *现代肿瘤医学*, 2019, 27(21):3878-3881.
- [20]崔壮壮, 张媛媛, 金北平, 等. 中性粒细胞与淋巴细胞比值和血小板与淋巴细胞比值对初诊多发性骨髓瘤患者总生存和无进展生存的预测意义 [J]. *解放军医学院学报*, 2019, 40(2):121-126.
- [21]Li Y, Li H, Li W, et al. Pretreatment neutrophil/lymphocyte ratio but not platelet/lymphocyte ratio has a prognostic impact in multiple myeloma [J]. *Journal of Clinical Laboratory Analysis*, 2017, 31(5):e22107.

收稿日期: 2021-12-14; 修回日期: 2021-12-29

编辑/杜帆