

血脂和载脂蛋白水平与多发性骨髓瘤贫血的相关性

张舒颖¹, 夏海龙^{1,2}

(1. 安徽医科大学附属巢湖医院血液内科, 安徽 巢湖 238000;

2. 安徽医科大学第一附属医院血液内科, 安徽 合肥 230022)

摘要:目的 探讨多发性骨髓瘤(MM)患者贫血与血脂和载脂蛋白的关系。方法 选取2019年1月–2021年12月安徽医科大学第一附属医院和安徽医科大学附属巢湖医院138例初诊MM患者作为MM组, 选取正常体检者80名作为对照组, 比较MM组和对照组及不同分期、贫血程度MM患者TC、TG、HDL-C、LDL-C、APOA、APOB水平, 并分析TC、TG、HDL-C、LDL-C、APOA、APOB与贫血的相关性。结果 MM组TC、HDL-C、LDL-C、APOA、APOB水平均低于对照组, 差异有统计学意义($P < 0.05$), 而两组TG水平比较, 差异无统计学意义($P > 0.05$); 不同分期、贫血程度MM患者TC、HDL-C、LDL-C、APOA、APOB水平比较, 差异有统计学意义($P < 0.05$), 而不同分期、贫血程度MM患者TG水平比较, 差异无统计学意义($P > 0.05$); MM患者贫血与TC、HDL-C、LDL-C、APOA、APOB水平呈正相关($P < 0.05$), 与TG水平无相关性($P > 0.05$)。结论 血脂水平紊乱与MM临床分期及贫血程度密切相关。

关键词: 多发性骨髓瘤; 载脂蛋白; 贫血程度; 血脂水平

中图分类号: R733.3

文献标识码: A

DOI: 10.3969/j.issn.1006-1959.2023.04.027

文章编号: 1006-1959(2023)04-0136-04

Correlation Between Blood Lipid, Apolipoprotein Levels and Anemia of Multiple Myeloma

ZHANG Shu-ying¹, XIA Hai-long^{1,2}

(1. Department of Hematology, Chaohu Affiliated 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 anemia and serum lipids and apolipoproteins in patients with multiple myeloma (MM).

Methods A total of 138 newly diagnosed MM patients in the First Affiliated Hospital of Anhui Medical University and Chaohu Hospital of Anhui Medical University from January 2019 to December 2021 were selected as the MM group, and 80 normal subjects were selected as the control group. The levels of TC, TG, HDL-C, LDL-C, APOA and APOB in MM group, control group and MM patients with different stages and anemia were compared, and the correlation between TC, TG, HDL-C, LDL-C, APOA, APOB and anemia was analyzed. **Results** The levels of TC, HDL-C, LDL-C, APOA and APOB in MM group were lower than those in control group ($P < 0.05$), while there was no significant difference in TG level between the two groups ($P > 0.05$). The levels of TC, HDL-C, LDL-C, APOA and APOB in MM patients with different stages and degrees of anemia were significantly different ($P < 0.05$), while there was no significant difference in TG level between MM patients with different stages and degrees of anemia ($P > 0.05$). The anemia of MM patients was positively correlated with the levels of TC, HDL-C, LDL-C, APOA and APOB ($P < 0.05$), there was no correlation between anemia and TG level ($P > 0.05$). **Conclusion** The levels of TC, HDL-C, LDL-C, APOA and APOB in multiple myeloma patients decreased, which were negatively correlated with the clinical stage of ISS, and the above indexes decreased more significantly with the severity of anemia.

Key words: Multiple myeloma; Apolipoprotein; Degree of anemia; Blood lipid levels

多发性骨髓瘤(multiple myeloma, MM)是一种浆细胞恶性增殖性疾病,其发病率在血液系统恶性肿瘤中占第3位,并且呈逐年上升趋势^[1]。贫血是MM的特征性临床表现之一,约73%患者在初诊时则存在贫血,其中7%的患者处于重度贫血^[2]。研究发现^[3-5],脂质代谢参与了一些慢性病贫血的发生与

发展,贫血的严重程度与血脂水平紧密相关。本研究旨在探讨MM患者贫血与血脂和载脂蛋白的关系,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 回顾性分析2019年1月–2021年12月安徽医科大学第一附属医院及安徽医科大学附属巢湖医院138例初诊的MM患者设为MM组,纳入标准:①初次诊断且符合《中国多发性骨髓瘤诊治指南(2020年修订)》中的诊断标准^[6];②患者确诊之前均未进行治疗;③患者资料完整。排除标准:①有其他恶性肿瘤史的患者;②既往有高血脂相关的其他慢性疾病或传染病患者;③服用可影响血脂水

作者信息:张舒颖(1997.10–),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

平的药物。MM 组中男 79 例,女 59 例;年龄 45~92 岁,平均年龄(64.28±9.73);ISS 分期:Ⅰ期 24 例、Ⅱ期 37 例、Ⅲ期 77 例;贫血情况(贫血定义:男性 Hb<120 g/L,女性 Hb<110 g/L,其中轻度贫血 Hb>90 g/L,中度贫血 60~90 g/L,重度贫血 30~59 g/L,极重度<30 g/L^[7]):无贫血 20 例、贫血 118 例(轻度贫血 45 例、中度贫血 54 例、重度贫血 19 例)。同期选取正常体检者 80 名作为对照组,均为健康人群,且均无服用调脂药物史。对照组中男 47 例,女 33 例;年龄 40~86 岁,平均年龄(66.44±8.09)岁。两组性别、年龄比较,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审批通过,研究对象均知情同意并签署知情同意书。

1.2 方法 采集所有研究对象空腹静脉血,测定总胆固醇(cholesterol,TC)、甘油三酯(triglyceride,TG)、高密度脂蛋白胆固醇(high density lipoprotein-cholesterol,HDL-C)、低密度脂蛋白胆固醇(low density lipoprotein-cholesterol,LDL-C)、载脂蛋白 A(apolipoprotein A,APOA)和载脂蛋白 B(apolipoprotein B,APOB)。采用本院生化仪界定的血脂参考值范围:TC 2.86~5.98 mmol/L,TG 0.56~1.70 mmol/L,HDL-C 0.94~2.00 mmol/L,LDL-C 0~3.36 mmol/L,ApoA 1.10~1.60 g/L,ApoB 0~1.05 g/L。

1.3 统计学方法 采用 SPSS 23.0 统计学软件对数据

进行分析,使用 Kolmogorov-Smirnov 检验样本的正态性,符合正态分布的计量资料以($\bar{x}\pm s$)表示,组间比较采用独立样本 t 检验,多组间使用方差分析,对于双变量正态分布资料,计算 Pearson 相关系数。非正态分布的计量资料以 $[M(P_{25}, P_{75})]$ 表示,组间比较采用 Mann-Whitney U 检验,多组间比较采用 Kruskal-Wallis 检验,对于双变量非正态分布资料,计算 Spearman 相关系数。计数资料以 $[n(\%)]$ 表示,采用 χ^2 检验。以 $P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 MM 组与对照组血脂及载脂蛋白水平比较 MM 组 TC、HDL-C、LDL-C、APOA、APOB 水平均低于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$);两组 TG 水平比较,差异无统计学意义($P>0.05$),见表 1。

2.2 不同分期 MM 患者血脂及载脂蛋白水平比较 不同分期患者 TC、HDL-C、LDL-C、APOA、APOB 水平比较,差异有统计学意义($P<0.05$);不同分期患者 TG 水平比较,差异无统计学意义($P>0.05$),见表 2。

2.3 不同贫血程度 MM 患者血脂及载脂蛋白水平比较 不同贫血程度 MM 患者 TC、HDL-C、LDL-C、APOA、APOB 水平比较,差异有统计学意义($P<0.05$);不同贫血程度 MM 患者 TG 水平比较,差异无统计学意义($P>0.05$),见表 3。

表 1 MM 组与对照组血脂及载脂蛋白水平比较 $[M(P_{25}, P_{75}), \bar{x}\pm s]$

项目	MM 组($n=138$)	对照组($n=80$)	统计值	P
TC(nmol/L)	3.33±1.34	4.55±1.34	$t=7.120$	0.000
TG(nmol/L)	1.26(0.91,1.71)	1.14(0.80,1.52)	$Z=1.493$	0.136
HDL-C(nmol/L)	0.90(0.68,1.15)	1.10(0.93,1.35)	$Z=4.348$	0.000
LDL-C(nmol/L)	1.85(1.03,2.42)	2.37(1.91,2.84)	$Z=4.567$	0.000
APOA(g/L)	0.92(0.73,1.13)	1.28(1.16,1.55)	$Z=8.439$	0.000
APOB(g/L)	0.72(0.52,0.86)	0.83(0.70,1.01)	$Z=3.692$	0.000

表 2 不同分期 MM 患者血脂及载脂蛋白比较 $[M(P_{25}, P_{75}), \bar{x}\pm s]$

项目	Ⅰ期($n=24$)	Ⅱ期($n=37$)	Ⅲ期($n=77$)	统计值	P
TC(nmol/L)	4.23±1.01	3.59±1.39 ^a	2.92±1.25 ^{ab}	$F=10.858$	0.000
TG(nmol/L)	1.60(0.96,2.09)	1.19(0.88,1.55)	1.22(0.88,1.66)	$H=3.596$	0.166
HDL-C(nmol/L)	1.04(0.88,1.44)	0.93(0.74,1.28)	0.79(0.61,1.08) ^{ab}	$H=15.195$	0.001
LDL-C(nmol/L)	2.12(1.91,3.10)	1.82(1.20,2.59) ^a	1.58(0.79,2.15) ^{ab}	$H=15.927$	0.000
APOA(g/L)	1.12(0.94,1.25)	0.96(0.79,1.16)	0.82(0.67,0.98) ^{ab}	$H=24.028$	0.000
APOB(g/L)	0.79(0.69,1.07)	0.65(0.52,0.92) ^a	0.69(0.39,0.85) ^{ab}	$H=10.935$	0.004

注:与Ⅰ期比较,^a $P<0.05$;与Ⅱ期比较,^b $P<0.05$

表3 不同贫血程度MM患者血脂及载脂蛋白水平比较[M(P₂₅, P₇₅), $\bar{x} \pm s$]

项目	无贫血组(n=20)	轻度贫血组(n=45)	中度贫血组(n=54)	重度贫血组(n=19)	统计值	P
TC(nmol/L)	4.44±1.68	3.58±1.14 ^a	2.95±1.17 ^{ab}	2.66±1.08 ^{ab}	F=9.5801	0.000
TG(nmol/L)	1.50(1.04, 2.27)	1.14(0.87, 1.57)	1.21(0.89, 1.64)	1.64(0.96, 1.85)	H=4.832	0.185
HDL-C(nmol/L)	0.99(0.89, 1.38)	1.02(0.78, 1.20)	0.85(0.63, 1.12) ^{ab}	0.64(0.52, 0.87) ^{abc}	H=22.665	0.000
LDL-C(nmol/L)	2.32(1.79, 3.27)	1.98(1.46, 2.48)	1.56(0.83, 2.18) ^{ab}	2.38(0.59, 2.11) ^{ab}	H=19.647	0.000
APOA(g/L)	1.11(0.91, 1.52)	0.95(0.80, 1.14) ^a	0.85(0.73, 1.11) ^a	0.68(0.62, 0.89) ^{abc}	H=24.577	0.000
APOB(g/L)	0.84(0.67, 1.05)	0.73(0.58, 0.88)	0.64(0.39, 0.85) ^{ab}	0.65(0.39, 0.84) ^a	H=10.996	0.012

注:与无贫血组比较,^aP<0.05;与轻度贫血组比较,^bP<0.05;与中度贫血组比较,^cP<0.05

2.4 血脂及载脂蛋白与MM患者贫血的相关性 MM患者贫血与TC、HDL-C、LDL-C、APOA、APOB水平呈正相关(P<0.05),与TG水平无相关性(P>0.05),见表4。

表4 血脂及载脂蛋白与MM患者贫血的相关性

项目	贫血	
	r	P
TC	0.389	0.000
TG	0.019	0.825
HDL-C	0.376	0.000
LDL-C	0.393	0.000
APOA	0.406	0.000
APOB	0.272	0.001

3 讨论

贫血是MM患者常见的临床表现,通常表现为正细胞正色素性贫血^[8],已知导致这种贫血的原因包括:①骨髓瘤细胞浸润,抑制早期造血细胞;②一些细胞因子如铁调素、GDF15等干扰铁代谢;③并发肾功能损害,促红细胞生成素相对不足;④IL-6、TNF-β等细胞因子干扰红系祖细胞对促红细胞生成素的反应^[9,10]。贫血的发生与MM患者乏力、呼吸困难、心血管并发症及免疫功能的紊乱密切相关,严重影响患者的生存质量^[11,12]。此外,贫血使机体发生缺氧可导致永久性器官功能障碍^[9]。因此,早期识别并干预MM相关贫血的危险因素至关重要。

本研究中发现,138例初诊患者中有118例(85.51%)存在贫血,贫血组患者TC、HDL-C、LDL-C、APOA、APOB水平低于无贫血组,并且随着贫血程度加重,以上指标下降更明显,而各组间TG水平未见明显变化,这提示胆固醇水平紊乱与MM患者贫

血的发生存在相关性。既往研究发现^[13],红细胞的数量可以影响胆固醇的吸收、合成以及从组织到血浆的置换过程,在通过输血增加血红蛋白浓度后血清胆固醇水平也升高。MM患者存在贫血时,机体发生缺氧,刺激肾间质细胞分泌大量的促红细胞生成素来维持血红蛋白水平,使血清促红细胞生成素水平升高^[10],而促红细胞生成素可以靶向外周脂肪组织中的JAK2-STATA5信号通路刺激脂质分解代谢,从而降低血清胆固醇水平^[14]。

胆固醇是免疫细胞重要调节物质^[15],机体的胆固醇水平降低导致免疫防御功能减弱、免疫细胞对肿瘤细胞的监视和杀伤作用减弱,使得肿瘤细胞迅速生长、繁殖^[16]。胆固醇作为细胞主要的组成成分之一,为维持胞内高胆固醇水平以促进细胞增殖,肿瘤细胞通过抑制胞内胆固醇流出,同时诱导LDL-C受体介导的胆固醇流入^[17],这个过程消耗了大量的TC和LDL-C,从而导致血清中TC及LDL-C水平下降。本研究发现,MM组TC、HDL-C、LDL-C、APOA、APOB水平低于对照组,差异有统计学意义(P<0.05);不同分期患者TC、HDL-C、LDL-C、APOA、APOB水平比较,差异有统计学意义(P<0.05),且以上指标随着临床分期增高而进一步下降,与既往文献报道结果相符^[18,19]。同时,MM患者贫血与TC、HDL-C、LDL-C、APOA、APOB水平呈正相关(P<0.05),与TG水平无相关性(P>0.05)。分析认为,胆固醇水平低的患者临床分期较高,MM细胞对骨髓的浸润程度严重,抑制红系祖细胞,红细胞生成减少,血红蛋白浓度降低。此外,胆固醇是细胞膜重要组成成分,缺乏时会导致红细胞变性能力下降,更容易被破坏^[20]。研究发现^[21],胆固醇水平受人类的饮食结构影响,低植物性和高动物性饮食在预防血脂异

常女性的贫血发展中发挥作用。未来研究中可以尝试通过调节MM患者饮食结构改善贫血状态,提高患者生存质量。

综上所述,血脂水平紊乱与MM临床分期及贫血程度相关。在临床诊疗过程中,应当关注MM患者血脂水平变化,以评估多发性骨髓瘤患者病情,预测贫血发生风险。

参考文献:

- [1] Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries [J]. CA Cancer J Clin, 2021, 71(3): 209–249.
- [2] 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.
- [3] Teixeira RS, Arriaga MB, Terse-Ramos R, et al. Higher values of triglycerides:HDL-cholesterol ratio hallmark disease severity in children and adolescents with sickle cell anemia [J]. Braz J Med Biol Res, 2019, 52(10): e8833.
- [4] Ozdemir A, Sevinc C, Selamet U, et al. The relationship between iron deficiency anemia and lipid metabolism in premenopausal women [J]. Am J Med Sci, 2007, 334(5): 331–333.
- [5] 刘延鑫, 高弼虎, 王路平, 等. 慢性肾衰竭患者的肾性贫血同血脂和钙磷代谢之间的相关性研究 [J]. 中国医学装备, 2021, 18(3): 109–112.
- [6] 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.
- [7] 中国临床肿瘤学会肿瘤相关性贫血专家委员会. 肿瘤相关性贫血临床实践指南(2015–2016版) [J]. 中国实用内科杂志, 2015, 35(11): 921–930.
- [8] 孙伟峰, 张健, 朱旭明, 等. 多发性骨髓瘤初发患者贫血相关的检验观察 [J]. 南京医科大学学报(自然科学版), 2013, 33(1): 110–112.
- [9] Banaszkiewicz M, Malyszko J, Vesole DH, et al. New Biomarkers of Ferric Management in Multiple Myeloma and Kidney Disease-Associated Anemia [J]. J Clin Med, 2019, 8(11): 1828.
- [10] 刘琳, 聂鼎睿, 安超, 等. 多发性骨髓瘤患者血清EPO、IL-6、TNF- α 、IL-1 β 水平及其与贫血的相关性分析 [J]. 河南医学研究, 2021, 30(8): 1369–1373.
- [11] Birgegård G, Gascón P, Ludwig H. Evaluation of anaemia in patients with multiple myeloma and lymphoma: findings of the European CANCER ANAEMIA SURVEY [J]. European Journal of Haematology, 2006, 77(5): 378–386.
- [12] 傅爱林, 沈刚, 沈文香, 等. 贫血程度对多发性骨髓瘤患者免疫功能和生活质量的影响 [J]. 山东医药, 2016, 56(32): 76–78.
- [13] Shirvani M, Vakili SM, Hosseini SR, et al. Does Serum lipid profile differ in anemia and non-anemic older subjects? [J]. Caspian J Intern Med, 2017, 8(4): 305–310.
- [14] Li J, Yang M, Yu Z, et al. Kidney-secreted erythropoietin lowers lipidemia via activating JAK2-STAT5 signaling in adipose tissue [J]. EBioMedicine, 2019, 50: 317–328.
- [15] 罗娜, 时荣臣, 代荣阳, 等. 胆固醇代谢与肿瘤免疫 [J]. 四川大学学报(医学版), 2022, 53(2): 335–341.
- [16] 陈杰翔, 安宏元, 李利. 前列腺癌患者血脂水平及临床意义 [J]. 中国老年学杂志, 2021, 41(18): 3950–3952.
- [17] Jeong S, Choi T, Kim D, et al. Association between high-density lipoprotein cholesterol level and risk of hematologic malignancy [J]. Leukemia, 2021, 35(5): 1356–1364.
- [18] 吴良华, 丁芳, 吴振添, 等. 多发性骨髓瘤患者化疗前后血脂变化的临床研究 [J]. 中外医学研究, 2018, 16(23): 154–156.
- [19] 杨文丽, 李晓明. 多发性骨髓瘤患者血脂的检测及临床意义 [J]. 现代肿瘤医学, 2021, 29(19): 3458–3461.
- [20] 赵冰, 张文静, 尹秀秀, 等. 青年贫血和血脂相关性研究 [J]. 中国卫生检验杂志, 2016, 26(13): 1829–1832.
- [21] Purnamasari SD, Hsu C, Chen Y, et al. Combined Low Plant and High Animal Dietary Pattern Is Associated with a Lower Risk of Anemia among Dyslipidemic Adult Women in Taiwan: A Retrospective Study from 2001 to 2015 [J]. International Journal of Environmental Research and Public Health, 2022, 19(10): 6231.

收稿日期: 2022-08-17; 修回日期: 2022-09-13

编辑/杜帆