

论著·临床研究

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2021.08.010

网络首发 <https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20210220.1454.013.html>(2021-02-20)

多发性骨髓瘤化疗后合并肺部感染患者
呼吸及炎症指标水平分析*

褚娜利¹,张靖宇¹,郭丽²,张华²,范洪^{1△}

(河北省沧州中西医结合医院:1.实验诊断科;2.血液科 061001)

[摘要] **目的** 分析多发性骨髓瘤(MM)化疗后合并肺部感染患者呼吸及炎症指标水平变化情况。**方法** 收集 2017 年 10 月至 2019 年 10 月于该院行化疗的 80 例 MM 患者的临床资料,其中 40 例化疗后发生肺部感染患者为感染组,根据感染严重程度分为轻度感染 10 例,中度感染 21 例,重度感染 9 例;40 例化疗后未发生感染患者为未感染组。比较两组患者和感染组不同严重程度患者呼吸及炎症指标水平的差异,其中呼吸功能指标包括气道阻力(RAW)、响应频率(Fres)、气道平均压(Pmean)及动态胸肺顺应性(Cdyn);炎症指标包括降钙素原(PCT)、超敏 C 反应蛋白(hs-CRP)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素-6(IL-6)。采用 Spearman 相关性分析病情严重程度与呼吸及炎症指标水平的相关性;并采用受试者工作特征曲线(ROC)评价呼吸及炎症指标对 MM 患者化疗后合并肺部感染的诊断价值。**结果** 感染组患者 RAW、Fres 及 Pmean 水平显著高于未感染组($P<0.05$);Cdyn 水平明显低于未感染组($P<0.05$);感染组 RAW、Fres 及 Pmean 水平随感染程度的加重而升高($P<0.05$),Cdyn 水平随感染程度的加重而降低($P<0.05$)。感染组 PCT、hs-CRP、TNF- α 、IL-6 水平显著高于未感染组($P<0.05$),且随感染程度的加重而升高($P<0.05$)。经 Spearman 相关性分析显示,MM 化疗后合并肺部感染患者呼吸指标(RAW、Fres、Pmean)及炎症指标水平与感染严重程度呈正相关($P<0.05$),Cdyn 水平与感染严重程度呈负相关($P<0.05$)。ROC 曲线显示,呼吸及炎症指标对 MM 化疗后合并肺部感染均具有较好的诊断价值。**结论** MM 化疗后并发肺部感染患者呼吸指标功能差,炎症因子异常高表达,提示呼吸及炎症指标可作为 MM 化疗后合并肺部感染的诊断及评估病情严重程度的重要指标。

[关键词] 多发性骨髓瘤;化疗;肺部感染;呼吸指标;炎症指标

[中图分类号] R733.3 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-8348(2021)08-1309-05

Analysis on levels of respiratory and inflammatory indicators in patients of
multiple myeloma complicating pulmonary infection after chemotherapy*

CHU Nali¹,ZHANG Jingyu¹,GUO Li²,ZHANG Hua²,FAN Hong^{1△}

(1. Department of Laboratory Diagnosis;2. Department of Hematology, Cangzhou Hospital
of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine, Cangzhou, Hebei 061001, China)

[Abstract] **Objective** To investigate the changes of respiratory and inflammatory indexes in the patients of multiple myeloma(MM) complicating pulmonary infection after chemotherapy. **Methods** The clinical data of 80 patients with MM undergoing chemotherapy admitted to this hospital from October 2017 to October 2019 were collected. Among them,40 cases of lung infection after chemotherapy served as the infection group;10 cases of mild infection,21 cases of moderate infection and 9 cases of severe infection; and 40 cases of non-infection after chemotherapy served as the non-infection group. The differences in the levels of respiratory and inflammatory indexes were compared between the two groups and among the patients with different severity degrees in the infection group. The respiratory function indexes included the airway resistance (RAW), response frequency (Fres), mean airway pressure (Pmean) and dynamic thoracic and pulmonary compliance (Cdyn),and the inflammatory indexes included PCT,hs-CRP,IL-6 and TNF- α . The Spearman correlation analysis was adopted to analyze the correlation between the disease severity and the levels of respiratory and inflammatory indexes,and the receiver operating characteristic (ROC) curve was adopted to evaluate the diagnostic

* 基金项目:河北省人才工程培养资助项目(A201901110);河北省卫生健康委员会重点科技研究计划项目(20191283);沧州市科学技术研究与发展指导计划项目(172302167)。 作者简介:褚娜利(1987—),主管技师,硕士,主要从事多发性相关临床试验研究。 △ 通信作者,E-mail:fanhong009@126.com。

value of the respiratory and inflammatory indexes to complicating pulmonary infection after chemotherapy in the patients with MM. **Results** The levels of RAW, Fres and Pmean in the infection group were significantly higher than those in the non-infection group ($P<0.05$) and the Cdyn level was significantly lower than that in the non-infection group ($P<0.05$). The levels of RAW, Fres and Paeen in the infection group were increased with the infection severity increase, while the Cdyn level was decreased with the infection severity increase ($P<0.05$). The levels of PCT, hs-CRP, IL-6 and TNF- α in the infection group were significantly higher than those in the non-infection group ($P<0.05$), moreover which were increased with the infection severity increase ($P<0.05$). The Spearman correlation analysis showed that the levels of respiratory indexes(RAW, Fres, Pmean) and inflammatory indexes after chemotherapy in the patients with MM complicating pulmonary infection were positively correlated with the severity degree of infection ($P<0.05$) and the Cdyn level was negatively correlated with the severity degree of infection ($P<0.05$). The ROC curve revealed that the respiratory and inflammatory indexes had better diagnostic value for MM complicating pulmonary infection after chemotherapy. **Conclusion** The function of respiratory indexes is poor and the inflammatory factors are abnormally highly expressed after chemotherapy in the patients with MM complicating lung infection, which suggesting that the respiratory and inflammatory indexes can serve as the important indexes for diagnosing the pulmonary infection and evaluating the severity.

[**Key words**] multiple myeloma; chemotherapy; pulmonary infection; respiratory index; inflammatory index

多发性骨髓瘤(MM)是一种好发于中老年人的血液系统恶性肿瘤,以恶性浆细胞分泌大量单克隆免疫球蛋白为特点,其病因复杂,起病隐匿,症状表现复杂且无特异性,多数预后较差^[1-2]。由于大量的单克隆球蛋白分泌过多,抑制多克隆免疫球蛋白的产生,引起免疫功能下降,增加了感染机会^[3]。感染是MM患者化疗后最常见的并发症^[4]。有研究显示,老年MM患者诱导化疗期间感染发生率为52.1%^[5],70岁以上患者感染率高达69.0%^[6]。大量研究表明,感染是MM患者死亡的首要原因,同时也是患者接受自体干细胞移植后发生院内死亡的主要原因^[7-8]。由于大量应用免疫抑制剂及抗肿瘤药物,使机体免疫功能和呼吸道防御能力降低,为致病菌的入侵创造了条件,故呼吸道感染率最高。因此,MM合并肺部感染患者的早期防治对预后有价值。目前有关MM患者化疗后合并肺部感染对呼吸及炎症指标水平的影响鲜有报道,本研究通过检测MM化疗后合并肺部感染患者的呼吸及炎症指标水平的变化,以期临床早期防治提供依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取2017年10月至2019年10月于本院行化疗的80例MM患者,其中40例化疗后发生肺部感染患者为感染组,根据肺部感染分级标准^[9],其中轻度感染10例,中度感染21例,重度感染9例;同期化疗后未发生感染的40例患者为未感染组。两组性别、年龄等一般资料比较,差异均无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。见表1。本研究经过本院伦理委员会批准。病例纳入标准:(1)所有患者均符合《中国多发性骨髓瘤诊治指南(2017年修订)》^[10]中的诊断标准;

(2)所有患者均完成化疗周期治疗;(3)肺部感染患者符合诊断标准^[11],如存在不同程度发热、咳嗽、咳痰等肺部感染临床症状,同时经胸部CT确诊为肺部感染。(4)患者及家属自愿参与本次研究并签署知情同意书。排除标准:(1)化疗前存在感染病史者;(2)临床资料不全者;(3)无法完成化疗周期者;(4)合并其他恶性肿瘤的患者。

表 1 两组一般资料比较(n=40)				
项目	感染组	未感染组	t/χ ²	P
性别(n)			0.49	0.49
男	24	27		
女	16	13		
年龄($\bar{x}\pm s$,岁)	64.43±9.81	63.78±8.05	0.32	0.75
DS分期(n)			1.48	0.48
I	8	9		
II	17	21		
III	15	10		
ISS分期(n)			1.26	0.53
I	6	10		
II	20	18		
III	14	12		
免疫分型(n)			0.70	0.92
IgG	21	24		
IgA	13	11		
IgD	2	2		
轻链型(n)	4	3		

DS:Durie-Salmon;ISS:国际分期系统。

1.2 方法

采集研究对象空腹静脉血3~5 mL,待血液完全凝固后,以3 500 r/min离心5 min,分离上清液,采用化学发光法测定肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介

素-6(IL-6)水平,使用西门子 IMMULITE1000 全自动免疫分析仪;采用免疫比浊法测定降钙素原(PCT)、超敏 C 反应蛋白(hs-CRP)水平,使用日立 7180 全自动生化分析仪。所有检测过程严格按照仪器操作标准及试剂盒使用标准操作。使用肺功能检测仪(安科 FGC-A+)检测呼吸功能指标,包括气道阻力(RAW)、共振频率(Fres)、气道平均压(Pmean)和动态胸肺顺应性(Cdyn)。

1.3 统计学处理

采用 SPSS21.0 软件进行统计学分析。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组独立、正态、方差齐计量资料比较采用 t 检验,多组独立、正态、方差齐计量资料比较采用完全随机设计的方差分析;计数资料以百分率表示,比较采用 χ^2 检验;相关性分析采用 Spearman 相关性分析;绘制呼吸及炎症指标诊断 MM 患者化疗后合并肺部感染的受试者工作特征曲线(ROC 曲线)。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者呼吸及炎症指标水平比较

感染组 RAW、Fres 和 Pmean 明显高于未感染组($P < 0.05$);Cdyn 水平明显低于未感染组($P <$

0.05),感染组患者 PCT、hs-CRP、TNF- α 、IL-6 表达水平均明显高于未感染组($P < 0.05$)。见表 2。

表 2 两组 MM 患者呼吸及炎症指标水平比较($n=40, \bar{x} \pm s$)

项目	感染组	未感染组	t	P
RAW(cm H ₂ O · L ⁻¹ · s ⁻¹)	22.48±3.53	14.38±1.52	12.328	<0.05
Fres(Hz)	22.08±2.54	16.11±1.65	12.776	<0.05
Pmean(cm H ₂ O)	8.09±1.04	6.13±0.79	10.769	<0.05
Cdyn(mL/cm H ₂ O)	25.11±5.86	41.77±2.02	15.813	<0.05
PCT(mg/L)	19.08±12.78	2.88±1.61	8.117	<0.05
hs-CRP(ng/mL)	61.13±23.49	10.18±7.54	15.988	<0.05
TNF- α (pg/mL)	25.63±9.28	8.48±2.39	11.679	<0.05
IL-6(pg/mL)	15.71±7.58	3.33±2.88	9.555	<0.05

2.2 不同感染程度 MM 患者呼吸及炎症指标水平比较

感染组患者 RAW、Fres 和 Pmean 随感染严重程度加重而升高($P < 0.05$),Cdyn 水平随感染严重程度加重而降低($P < 0.05$)。感染组患者血清 PCT、hs-CRP、TNF- α 、IL-6 表达水平随感染严重程度加重而升高($P < 0.05$)。见表 3。

表 3 不同感染程度 MM 患者呼吸及炎症指标水平比较($\bar{x} \pm s$)

项目	轻度感染($n=10$)	中度感染($n=21$)	重度感染($n=9$)	F	P
RAW(cm H ₂ O · L ⁻¹ · s ⁻¹)	18.06±1.13	21.62±1.67	26.21±2.36	18.971	<0.05
Fres(Hz)	19.47±1.19	21.93±1.52	25.62±1.25	48.421	<0.05
Pmean(cm H ₂ O)	6.85±0.32	8.02±0.50	9.54±0.47	81.548	<0.05
Cdyn(mL/cm H ₂ O)	32.85±3.74	25.33±2.56	18.57±2.42	52.961	<0.05
PCT(mg/L)	5.70±2.71	16.53±5.49	35.90±12.68	48.907	<0.05
hs-CRP(ng/mL)	35.36±6.94	54.32±13.60	92.65±18.64	39.806	<0.05
TNF- α (pg/mL)	15.47±4.30	25.53±4.81	37.13±7.95	36.255	<0.05
IL-6(pg/mL)	9.22±3.99	15.02±5.42	24.50±6.90	18.750	<0.05

2.3 MM 化疗后合并肺部感染患者病情严重程度与呼吸及炎症指标水平的相关性分析

经 Spearman 相关性分析显示,MM 化疗后肺部感染患者呼吸指标,RAW、Fres 及 Pmean 与感染严重程度呈正相关,Cdyn 与感染严重程度呈负相关;炎症指标 PCT、hs-CRP、TNF- α 、IL-6 水平与感染严重程度呈正相关,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。见表 4。

表 4 MM 化疗合并肺部感染患者病情严重程度与呼吸及炎症指标水平的相关性

指标	肺部感染严重程度分级	
	r	P
RAW	0.789	<0.05
Fres	0.695	<0.05

续表 4 MM 化疗合并肺部感染患者病情严重程度与呼吸及炎症指标水平的相关性

指标	肺部感染严重程度分级	
	r	P
Pmean	0.631	<0.05
Cdyn	-0.721	<0.05
PCT	0.821	<0.05
hs-CRP	0.804	<0.05
TNF- α	0.745	<0.05
IL-6	0.782	<0.05

2.4 呼吸及炎症指标对 MM 化疗合并肺部感染的诊断效能分析

ROC 曲线显示,呼吸及炎症指标对 MM 患者化

疗后合并肺部感染均具有较高的预测价值,各指标之间的诊断效能差异无统计学意义($P>0.05$)。见表

5、图 1。

表 5 呼吸及炎症指标对 MM 化疗合并肺部感染的诊断价值

项目	AUC [△]	标准误	P	95%CI	灵敏度(%)	特异度(%)
RAW	0.848	0.050	<0.001	0.749~0.946	86.44	88.90
Fres	0.878	0.047	<0.001	0.787~0.970	92.55	88.58
Pmean	0.882	0.042	<0.001	0.799~0.964	89.28	87.46
Cdyn	0.892	0.040	<0.001	0.814~0.970	87.52	92.22
PCT	0.884	0.039	<0.001	0.808~0.960	85.35	93.65
hs-CRP	0.900	0.032	<0.001	0.837~0.964	85.76	82.54
TNF-α	0.941	0.024	<0.001	0.894~0.988	84.85	95.25
IL-6	0.952	0.021	<0.001	0.911~0.993	92.50	85.42

△:AUC 为 ROC 曲线下面积。

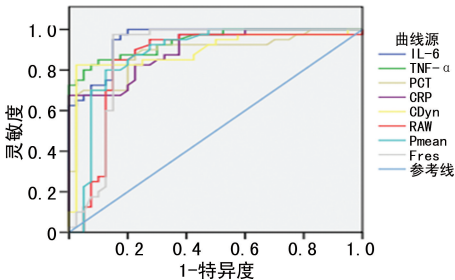


图 1 呼吸及炎症指标对 MM 患者化疗合并肺部感染的 ROC 曲线图

3 讨 论

MM 由于正常功能的免疫球蛋白生成减少、细胞及体液免疫功能低下;同时化疗是 MM 患者的主要治疗手段,受化疗影响,尤其是激素的应用,患者的免疫功能明显降低,机体黏膜可能出现损伤,影响免疫屏障作用,为病原菌的入侵创造了条件,使患者极易发生感染^[12]。感染部位以呼吸和泌尿系统为主,这些部位由于与外界直接接触,且本身有常驻菌存在,在各种易感因素作用下,极易引发条件致病菌感染。随着新药的应用,MM 患者感染病原菌谱在不断扩大,提示新药可能增加 MM 患者的感染风险^[13],同时,感染又能通过产生大量的早期细胞因子和活化恶性浆细胞上 Toll 样受体等不同病理学机制,促进病情进展,进而导致患者死亡^[14]。呼吸及炎症指标水平的变化可反映机体免疫功能状态、肺部功能及肺部感染的严重程度^[15]。目前有关化疗后肺部感染对 MM 患者呼吸功能的影响鲜有报道,本研究旨在探讨肺部感染患者呼吸及炎症指标水平的变化情况。

临床上常用于评价呼吸功能的指标包括 RAW、Fres、Pmean、Cdyn^[16],这些指标可有效反映机体肺部的氧代谢功能及由于感染而导致气流受阻的情况,其表达水平异常提示患者可能存在肺部感染,且异常表达水平一定程度上反映患者感染的严重程度^[17]。本研究结果显示,感染组患者 RAW、Fres 和 Pmean 水

平显著高于未感染组,Cdyn 水平显著低于未感染组,感染组患者各项反映呼吸功能的指标均比未感染患者要差,并且重度感染患者明显差于中度及轻度患者,中度肺部感染患者明显差于轻度患者,说明 MM 化疗后肺部感染患者的肺功能受到一定程度的损伤,导致患者呼吸指标异常,同时提示这些呼吸指标可作为评估患者肺部感染严重程度的参考指标。

炎症相关细胞因子水平可反映机体的炎症状态,同时对评估肺部感染的严重程度有重要意义,其中 PCT、hs-CRP、TNF-α、IL-6 是评价呼吸系统炎症状态的常用指标^[18]。有研究称血清炎性因子水平变化是评估 MM 患者病情、判断临床疗效的有效指标^[19]。IL-6 是一种多效性炎性因子,是由活化的免疫和基质细胞分泌的一种小分子蛋白质,在急性炎症反应和感染中处于中心地位,当炎症和感染减轻后则迅速下降。IL-6 在多种疾病,如炎症、病毒感染、肿瘤和自身免疫性疾病及炎性反应开始时可被激活而大量释放入血,发挥抗感染、调节免疫反应的重要作用^[20]。TNF-α 升高可反映有局部和全身感染的存在,血清细胞因子水平变化有助于感染状态的判断^[21]。PCT 为降钙素前体蛋白,自身无激素活性,正常生理状态下体内 PCT 水平极低,发生重症感染后炎症细胞、细菌内毒素释放增多,刺激单核细胞、巨噬细胞、淋巴细胞合成及分泌大量 PCT 释放进入血液,引起 PCT 表达上调,且 PCT 表达不受机体免疫状况及激素影响,升高水平与炎症感染程度密切相关^[22]。CRP 是反映机体炎症感染的有效指标,对全身性感染具有较好的诊断价值。本研究结果显示,感染组患者 PCT、hs-CRP、TNF-α、IL-6 表达水平均显著高于未感染组,且 PCT、hs-CRP、TNF-α、IL-6 表达水平随感染严重程度加重而升高,说明 MM 化疗后肺部感染患者的机体免疫应激反应更为强烈,导致炎性因子持续生成,感染程度越严重,炎性因子的水平越高,提示炎性相关细

胞因子可作为 MM 患者合并肺部感染的监测指标,且能够有效评估感染的严重程度。

综上所述,多种因素造成的免疫缺陷是 MM 化疗后发生肺部感染的重要原因,肺部感染可导致 MM 患者的呼吸指标变化,并可刺激机体 PCT、hs-CRP、TNF- α 和 IL-6 等炎症因子的高表达,提示呼吸及炎症指标可作为 MM 化疗后合并肺部感染的诊断、评估病情严重程度的重要指标。

参考文献

[1] 赵娟,马乐,关键虹. 多发性骨髓瘤继发骨髓纤维化的骨髓病理学特征及与疾病预后的关系[J]. 中国实验血液学杂志,2017,25(4):1080-1085.

[2] 年飞鸽,李锋,邵靓婧,等. 66 例 IgG 型多发性骨髓瘤患者初诊时 IgG 水平与疗效及预后的相关性分析[J]. 中国实验血液学杂志,2019,27(4):1159-1165.

[3] 顾磊. 多发性骨髓瘤患者化疗后并发严重肺部感染的危险因素分析[J]. 河南医学研究,2019,28(5):842-844.

[4] 何牧卿,何牧群,郭文坚. 多发性骨髓瘤患者医院感染原因分析与控制[J]. 中华全科医学,2015,13(5):746-747,765.

[5] 唐荣芳,董敏,伍志梅,等. 老年多发性骨髓瘤化疗病人医院感染特点及影响因素分析[J]. 实用老年医学,2020,34(2):125-129.

[6] 陆敏秋,褚彬,李真,等. 多发性骨髓瘤老年患者化疗后感染因素分析与对预后的影响[J]. 中华医院感染学杂志,2015,25(22):5186-5188.

[7] 陈智,陈月,史玉叶,等. 268 例多发性骨髓瘤患者感染情况的分析[J]. 东南大学学报(医学版),2018,37(4):602-606.

[8] PARK H, YOUNG J, KIM H R, et al. Infectious complications in multiple myeloma receiving autologous stem cell transplantation in the past 10 years[J]. Int J Hematol, 2017, 106(6):801-810.

[9] 陆再英,钟南山. 内科学[M]. 北京:人民卫生出版社,2008:19-20.

[10] 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 MM 专业委员会. 中国多发性骨髓瘤诊治指南(2017 年修订)[J]. 中华内科杂志,2017,56(11):866-870.

[11] 中华人民共和国卫生部. 医院感染诊断标准(试

行)[J]. 现代实用医学,2003,81(7):460-465.

[12] 吴丹,李满福,耿惠. 综述多发性骨髓瘤感染特点[J/CD]. 世界最新医学信息文摘(连续型电子期刊),2019,19(63):123-124.

[13] YING L, YINHUI T, YUNLIANG Z, et al. Lenalidomide and the risk of serious infection in patients with multiple myeloma: a systematic review and meta-analysis[J]. Oncotarget, 2017, 8(28):46593-46600.

[14] VALKOVIC T, GACIC V, NACINOVIC-DULETIC A. Multiple myeloma index for risk of infection[J]. J Cancer, 2018, 9(12):2211-2214.

[15] KWON H W, HAM S Y, SHIN S W. Advanced non-small-cell lung cancer[J]. N Engl J Med, 2017, 377(20):1997-1998.

[16] DAVID B P, OSTREM A, THOMAS M, et al. Dual bronchodilation in COPD: lung function and patient-reported outcomes-a review[J]. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis, 2017, 12(2):141-168.

[17] 刘道喜,刘慧,王晓明,等. 慢阻肺患者肺部感染对呼吸功能与细胞因子表达的影响研究[J]. 中华医院感染学杂志,2017,27(5):1019-1022.

[18] 潘美妮,罗维贵,李林霖,等. IL-6 与慢性阻塞性肺疾病关系的研究进展[J]. 医学综述,2018,24(24):4796-4801,4807.

[19] 段丽娟,李超,杨如玉. 多发性骨髓瘤患者血清 β 2-微球蛋白、TNF- α 、CRP 及 IL-6 水平检测[J]. 中国实验血液学杂志,2015,23(5):1362-1365.

[20] LIU G, ZHANG J, FREY L, et al. Prostate-specific IL-6 transgene autonomously induce prostate neoplasm through amplifying inflammation in the prostate and peri-prostatic adipose tissue[J]. J Hematol Oncol, 2017, 10(1):14-23.

[21] 魏屏,曾令兰. TNF- α 和 IL-10 在重症肝炎医院感染中的作用及临床意义[J]. 中华医院感染学杂志,2007,17(12):1488-1490.

[22] 李欢,熊伶俐,吴晓旭. 重症肺炎合并脓毒症患儿血清 PCT、PLT、内毒素水平与危重症评分相关性分析[J]. 标记免疫分析与临床,2020,27(2):319-324,339.