

• 临床研究 •

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2024.15.004

网络首发 [https://link.cnki.net/urlid/50.1097.r.20240510.1635.008\(2024-05-11\)](https://link.cnki.net/urlid/50.1097.r.20240510.1635.008(2024-05-11))外周血中 NLR、MLR 及 PLR 对多发性
骨髓瘤患者预后的影响^{*}夏新兰^{1,2}, 刘 谍², 安丽红², 李 燕², 赵 鹏², 张 燕²,李梦醒², 王季石², 卢英豪^{2△}

(1. 贵州医科大学, 贵阳 550004; 2. 贵州医科大学附属医院血液科, 贵阳 550004)

[摘要] **目的** 探讨外周血中性粒细胞与淋巴细胞比值(NLR)、单核细胞与淋巴细胞比值(MLR)及血小板与淋巴细胞比值(PLR)对多发性骨髓瘤(MM)患者预后的影响。**方法** 选取 2019 年 1 月至 2023 年 5 月贵州医科大学附属医院收治的 159 例初发 MM 患者为研究对象。收集患者初次治疗前的一般资料、血液生化和骨髓常规结果, 计算 NLR、MLR 和 PLR。采用单因素和多因素 Cox 回归模型分析影响因素, 受试者工作特征(ROC)曲线分析相关指标的预测价值, Kaplan-Meier 生存曲线和 Log-Rank 检验进行生存分析。**结果** ROC 曲线分析显示, NLR 的临界值为 2.682、MLR 的临界值为 0.317、PLR 的临界值为 147.786, 将患者分为高/低 NLR 组($n=61, n=98$)、高/低 MLR 组($n=76, n=83$)、高/低 PLR 组($n=59, n=100$)。与高 NLR 组比较, 低 NLR 组血钙 <2.5 mmol/L 及肌酐 <177 μ mmol/L 时所占比例较高($P<0.05$); 低 MLR 组和高 MLR 组不同血钙、肌酐及 DS 分期比较差异有统计学意义($P<0.05$); 低 PLR 组和高 PLR 组血钙比较差异有统计学意义($P<0.05$)。3 个疗程后, 高 NLR 组、高 MLR 组及高 PLR 组完全缓解率均明显低于相应低组别($P<0.05$)。多因素 Cox 回归分析结果显示, 血红蛋白 <100 g/L、高 PLR 是影响 MM 患者无进展生存(PFS)的独立危险因素($P<0.05$), 年龄 >60 岁是影响 MM 患者总生存(OS)的独立危险因素($P<0.05$)。**结论** NLR、MLR、PLR 可以作为辅助工具评估 MM 患者的预后。

[关键词] 多发性骨髓瘤; 完全缓解率; 预后; 中性粒细胞与淋巴细胞比值; 血小板与淋巴细胞比值; 单核细胞与淋巴细胞比值

[中图法分类号] R553.3

[文献标识码] A

[文章编号] 1671-8348(2024)15-2261-08

Influence of peripheral blood NLR, MLR and PLR in prognosis
of patients with multiple myeloma^{*}XIA Xinlan^{1,2}, LIU Die², AN Lihong², LI Yan², ZHAO Peng²,ZHANG Yan², LI Mengxing², WANG Jishi², LU Yinghao^{2△}

(1. Guizhou Medical University, Guiyang, Guizhou 550004, China; 2. Department of Hematology, Affiliated Hospital of Guizhou Medical University, Guiyang, Guizhou 550004, China)

[Abstract] **Objective** To investigate the influence of peripheral blood neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR), monocyte-to-lymphocyte ratio (MLR) and platelet-to-lymphocyte ratio (PLR) on the prognosis in the patients with multiple myeloma (MM). **Methods** A total of 159 newly diagnosed MM admitted and treated in the Affiliated Hospital of Guizhou Medical University from January 2019 to May 2023 were selected as the study subjects. The general clinical data, blood biochemical and marrow routine detection results before the initial treatment were collected. NLR, MLR and PLR were calculated. The univariate and multivariate Cox-regression model was adopted to analyze the influencing factors. The receiver operating characteristic (ROC) curve was used to analyze the predictive value. The Kaplan-Meier survival curve and Log-Rank test were used to conduct the survival analysis. **Results** The ROC curve showed that the critical values of NLR, MLR and PLR were 2.682, 0.317 and 147.786 respectively. The patients were divided into the high/low NLR groups ($n=61, n=98$), high/low MLR group ($n=76, n=83$) and high/low PLR groups ($n=59, n=100$). The proportions of blood calcium <2.5 mmol/L and creatinine <177 μ mmol/L in the low NLR group in the low NLR

group were higher compared with the high NLR group ($P<0.05$); the blood calcium, creatinine and DS stage had statistical differences between the low MLR group and high MLR group ($P<0.05$); blood calcium had statistical difference between the low PLR group and high PLR group ($P<0.05$). After 3 treatment courses, the complete remission rate in the high NLR group, high MLR group and high PLR group was significantly lower than that in the corresponding low group ($P<0.05$). The multivariate Cox-regression analysis results showed that hemoglobin <100 g/L and high PLR were the independent risk factors affecting the progress free survival (PFS) stage in the patients with MM ($P<0.05$). The age >60 years old was the independent risk factors affecting the overall survival (OS) in the patients with MM ($P<0.05$). **Conclusion** NLR, MLR and PLR could serve as the assisted tool to evaluate the prognosis in the patients with MM.

[Key words] multiple myeloma; complete remission rate; prognosis; neutrophil-to-lymphocyte ratio; platelet-to-lymphocyte ratio; monocyte-to-lymphocyte ratio

多发性骨髓瘤(MM)是一种浆细胞型血液系统恶性肿瘤,其特征是恶性浆细胞在骨髓中克隆性增殖,伴有单克隆免疫球蛋白(M蛋白)的过度产生和随后的终末器官损伤,约占血液系统恶性肿瘤的10%^[1]。随着蛋白酶抑制剂、免疫调节药物及单克隆抗体等的引入,MM的治疗取得了一定的进展,但是耐药性的产生和反复发病导致其无法治愈^[2]。近年来有研究发现,外周血中性粒细胞与淋巴细胞比值(NLR)是一种与免疫调节功能相关的指标,可以反映体内免疫炎症反应强度。有研究表明,外周血 NLR、单核细胞与淋巴细胞比值(MLR)、血小板与淋巴细胞比值(PLR)对乳腺癌^[3]、卵巢癌^[4]及膀胱癌^[5]等多种恶性肿瘤^[6]患者预后,PLR 联合微小核苷酸(miRNA)对卵巢癌的诊断均有较高的价值^[7]。有研究表明,高 PLR 的 MM 患者环状核苷酸(CircRNA)表达较非 MM 患者明显增高^[8]。NLR、MLR、PLR 的检测方法在临床实践中简单、易行,便于推广。本研究回顾性分析 MM 患者的临床资料,探讨 NLR、MLR 及 PLR 对 MM 患者预后的影响。

1 资料与方法

1.1 一般资料

收集 2019 年 1 月至 2023 年 5 月于贵州医科大学附属医院就诊的 159 例初发 MM 患者的临床资料。纳入标准:(1)符合《中国多发性骨髓瘤诊治指南(2017 年修订)》诊断标准^[9];(2)数据完整。排除标准:(1)被诊断为孤立浆细胞瘤;(2)合并其他类型的恶性肿瘤;(3)合并自身免疫性疾病;(4)合并严重感染、心肝肾疾病、营养不良,以及多器官功能衰竭。本研究经贵州医科大学附属医院伦理委员会审批(审批号:2020059)。

1.2 方法

化疗方案包括 PAD 方案(硼替佐米+阿霉素+地塞米松)53 例,PCD 方案(硼替佐米+环磷酰胺+地塞米松)8 例,VRD 方案(硼替佐米+来那度胺+地塞米松)98 例。

收集患者初次治疗前的一般资料、血液生化和骨

髓常规结果,包括年龄、性别、Durie-Salmon 分期(DS 分期)、国际分期系统(ISS 分期)、修正的国际分期系统(RISS 分期)、血钙、 β_2 -微球蛋白(β_2 -MG)、白蛋白、血红蛋白、肌酐、乳酸脱氢酶、骨髓原始浆细胞比例、淋巴细胞、单核细胞、中性粒细胞和 PLT 等数据。根据受试者工作特征(ROC)曲线确定 NLR、MLR、PLR 的最佳截断点,将患者分为高、低组,比较各组一般资料、生化指标、治疗 1、3 个疗程后的缓解情况,以部分缓解(VGPR)及完全缓解(CR)评估疾病缓解情况。随访方式有住院资料收集及电话随访,随访时间截至 2023 年 10 月 31 日,统计患者总生存(OS)和无进展生存(PFS)情况,OS 时间定义为从疾病初次确诊时间到患者因任何原因引起的死亡或末次随访时间,PFS 时间定义为从治疗开始至疾病进展或者患者因为任何原因死亡时间。

1.3 统计学处理

采用 SPSS27.0 软件进行统计学分析。计数资料以频数或百分比表示,组间比较采用 χ^2 检验。单因素和多因素 Cox 回归模型分析影响因素,ROC 曲线分析相关指标的预测价值,Kaplan-Meier 生存曲线和 Log-Rank 检验进行生存分析。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 ROC 曲线分析

ROC 曲线分析显示,当 NLR 临界值为 2.682 时,灵敏度为 0.691,特异度为 0.936,曲线下面积(AUC)为 0.844(95%CI:0.783~0.906, $P=0.001$),将患者分为低 NLR 组(≤ 2.682 , $n=98$)和高 NLR 组(>2.682 , $n=61$),见图 1A;当 MLR 临界值为 0.317 时,灵敏度为 0.716,特异度为 0.769,AUC 为 0.739(95%CI:0.661~0.818, $P=0.001$),将患者分为低 MLR 组(≤ 0.317 , $n=83$)和高 MLR 组(>0.317 , $n=76$),见图 1B;当 PLR 临界值为 147.786 时,灵敏度为 0.540,特异度为 0.808,AUC 为 0.713(95%CI:0.634~0.792, $P=0.001$),将患者分为低

PLT 组 (≤ 147.786 , $n = 100$) 和高 PLR 组 (> 147.786 , $n = 59$), 见图 1C。

2.2 NLR、MLR、PLR 与临床特征的关系

与高 NLR 组比较, 低 NLR 组血钙 ≤ 2.5 mmol/L 及肌酐 ≤ 177 μ mol/L 时所占比例较高 ($P < 0.05$), 但性别、年龄、血红蛋白、乳酸脱氢酶、 $\beta 2$ -MG、骨髓原始浆细胞比例、尿蛋白、白蛋白、DS 分期、ISS 分期及 RISS 分期比较差异均无统计学意义 ($P > 0.05$)。低

MLR 组和高 MLR 组血钙、肌酐及 DS 分期比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 但性别、年龄、血红蛋白、乳酸脱氢酶、 $\beta 2$ -MG、骨髓原始浆细胞比例、尿蛋白、白蛋白、ISS 分期及 RISS 分期比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。低 PLR 组和高 PLR 组除血钙外, 性别、年龄、血红蛋白、白蛋白、乳酸脱氢酶、 $\beta 2$ -MG、骨髓原始浆细胞比例、尿蛋白、DS 分期、ISS 分期及 RISS 分期比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 见表 1。

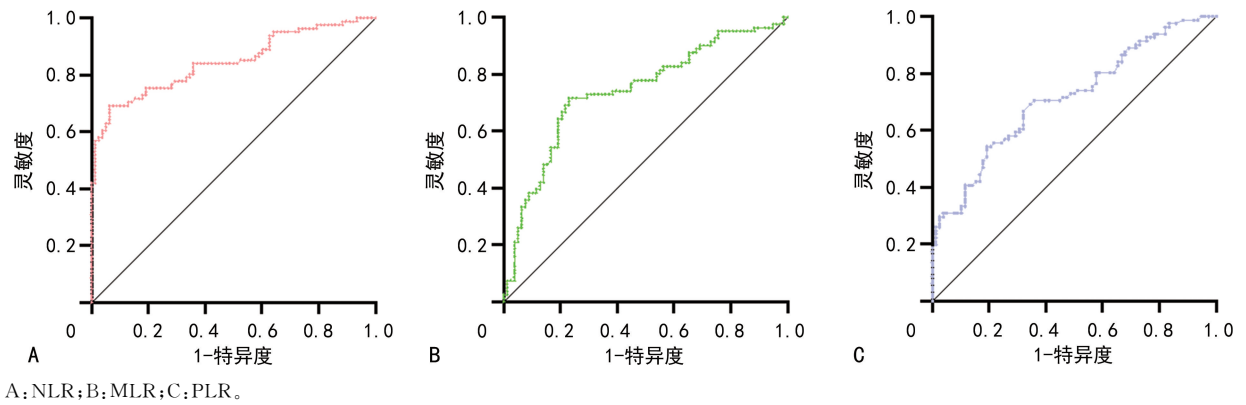


图 1 相关指标 ROC 曲线分析

表 1 NLR、MLR、PLR 与临床特征的关系

项目	n	低 NLR 组 (n=98)	高 NLR 组 (n=61)	χ^2	P	低 MLR 组 (n=83)	高 MLR 组 (n=76)	χ^2	P	低 PLR 组 (n=100)	高 PLR 组 (n=59)	χ^2	P
骨髓原始浆细胞比例				0.718	0.397			1.452	0.228			0.008	0.929
$\leq 30\%$	99	58	41			48	51			62	37		
$> 30\%$	60	40	20			35	25			38	22		
尿蛋白				2.135	0.144			0.044	0.834			1.775	0.183
阴性或弱阳性	135	80	55			70	65			82	53		
阳性	24	18	6			13	11			18	6		
白蛋白				1.820	0.177			0.011	0.917			0.153	0.696
≤ 30 g/L	35	25	10			18	17			23	12		
> 30 g/L	124	73	51			65	59			77	47		
血红蛋白				0.662	0.416			0.265	0.606			0.568	0.451
≤ 100 g/L	95	61	34			48	47			62	23		
> 100 g/L	64	37	27			35	29			38	26		
血钙				4.065	0.044			11.715	< 0.001			4.743	0.029
≤ 2.5 mmol/L	132	86	46			77	55			88	44		
> 2.5 mmol/L	27	12	15			6	21			12	15		
DS 分期				0.161	0.689			3.827	0.049			0.001	0.985
I~II 期	84	53	31			50	34			51	30		
III 期	75	45	30			33	42			49	29		
ISS 分期				1.274	0.259			2.724	0.099			0.035	0.851
I~II 期	82	54	28			48	34			51	31		
III 期	77	44	33			35	42			49	28		
RISS 分期				0.209	0.647			0.030	0.863			0.065	0.799

续表 1 NLR、MLR、PLR 与临床特征的关系

项目	<i>n</i>	低 NLR 组 (<i>n</i> =98)	高 NLR 组 (<i>n</i> =61)	χ^2	<i>P</i>	低 MLR 组 (<i>n</i> =83)	高 MLR 组 (<i>n</i> =76)	χ^2	<i>P</i>	低 PLR 组 (<i>n</i> =100)	高 PLR 组 (<i>n</i> =59)	χ^2	<i>P</i>
I~II期	114	69	45			60	54			71	43		
III期	45	29	16			23	22			29	16		
肌酐				5.420	0.020			7.048	0.008			0.758	0.384
≤177 μmmol/L	127	84	43			73	54			82	45		
>177 μmmol/L	32	14	18			10	22			18	14		
乳酸脱氢酶				1.103	0.294			0.134	0.714			0.014	0.904
≤250 U/L	115	68	47			59	56			72	43		
>250 U/L	44	30	14			24	20			28	16		
β2-MG				1.274	0.259			2.724	0.099			0.035	0.851
≤5.5 mg/L	82	54	28			48	34			51	31		
>5.5 mg/L	77	44	33			35	42			49	28		
年龄				0.880	0.348			0.022	0.883			0.001	0.993
≤60 岁	70	46	24			37	33			44	26		
>60 岁	89	52	37			46	43			56	33		
性别				0.108	0.742			0.081	0.776			1.661	0.198
男	86	52	34			44	42			58	28		
女	73	46	27			39	34			42	31		

2.3 不同 NLR、MLR 及 PLR 疗效对比

1 个疗程后 8 例 CR,74 例 VGPR,低 NLR 组与高 NLR 组、低 MLR 组与高 MLR 组、低 PLR 组与高 PLR 组的 VGPR 率比较差异有统计学意义($P<0.05$),低 NLR 组与高 NLR 组、低 MLR 组与高 MLR 组的 CR 率比较差异有统计学意义($P<0.05$),见表 2。3 个疗程后 63 例 CR,65 例 VGPR 率,低 NLR 组与高 NLR 组、低 MLR 和高 MLR、低 PLR 组与高 PLR 组的 CR 率比较差异有统计学意义($P<0.05$),见表 3。

表 2 1 个疗程后不同 NLR、MLR、PLR 疗效对比(<i>n</i>)			
组别	VGPR	CR	VGPR+CR
低 NLR 组	56	8	64
高 NLR 组	18	0	18
χ^2	11.540	5.243	19.291
<i>P</i>	0.001	0.020	<0.001
低 MLR 组	48	8	56
高 MLR 组	26	0	26
χ^2	8.897	7.713	0.095
<i>P</i>	0.003	0.005	0.758
低 PLR 组	53	7	60
高 PLR 组	21	1	22
χ^2	5.159	2.069	8.572
<i>P</i>	0.023	0.150	0.003

表 3 3 个疗程后不同 NLR、MLR、PLR 疗效对比(<i>n</i>)			
组别	VGPR	CR	VGPR+CR
低 NLR 组	40	51	91
高 NLR 组	25	12	37
χ^2	0.001	16.466	24.839
<i>P</i>	0.983	<0.001	<0.001
低 MLR 组	29	46	75
高 MLR 组	36	17	53
χ^2	2.536	18.118	10.752
<i>P</i>	0.111	<0.001	0.001
低 PLR 组	39	49	88
高 PLR 组	26	14	40
χ^2	0.240	10.688	11.754
<i>P</i>	0.624	0.001	<0.001

2.4 不同 NLR、MLR、PLR 生存情况

随访时间 1~42 个月,中位随访时间 12 个月。低 NLR 组 3 年 PFS 率及 OS 率分别为 71.0%、54.0%,高 NLR 组分别为 61.1%、83.0%,低 NLR 组 3 年 OS 率低于高 NLR 组($P<0.05$),见图 2;低 MLR 组 3 年 PFS 率及 OS 率分别为 73.0%、56.0%,高 MLR 组分别为 61.1%、80.0%,低 MLR 组 3 年 OS 率低于高 MLR 组($P<0.05$),见图 3;低 PLR 组 3 年 PFS 率及 OS 率分别为 75.0%、62.0%,高 PLR 组分别为 55.0%、76.0%,低 PLR 组 3 年 PFS 率高于

高 PLR 组($P<0.05$),见图 4。

2.5 Cox 回归分析 MM 患者预后的影响因素

将 159 例患者的 16 个因素(年龄、性别、骨髓原始浆细胞比例、尿蛋白、白蛋白、DS 分期、ISS 分期、RISS 分期、血红蛋白、血钙、肌酐、乳酸脱氢酶、 β 2-MG、NLR、MLR、PLR)纳入单因素分析。单因素 Cox 分析结果显示,血红蛋白 <100 g/L、高 PLR 是影响

响 MM 患者 PFS 的危险因素,DS 分期(Ⅲ期)、ISS 分期(Ⅲ期)、血红蛋白 <100 g/L、 β 2-MG >5.5 mg/L、年龄 >60 岁、高 NLR、高 MLR 是影响 MM 患者 OS 的危险因素($P<0.05$);多因素 Cox 回归分析结果显示,血红蛋白 <100 g/L、高 PLR 是影响 MM 患者 PFS 的独立危险因素($P<0.05$),年龄 >60 岁是影响 MM 患者 OS 的独立危险因素($P<0.05$),见表 4~7。

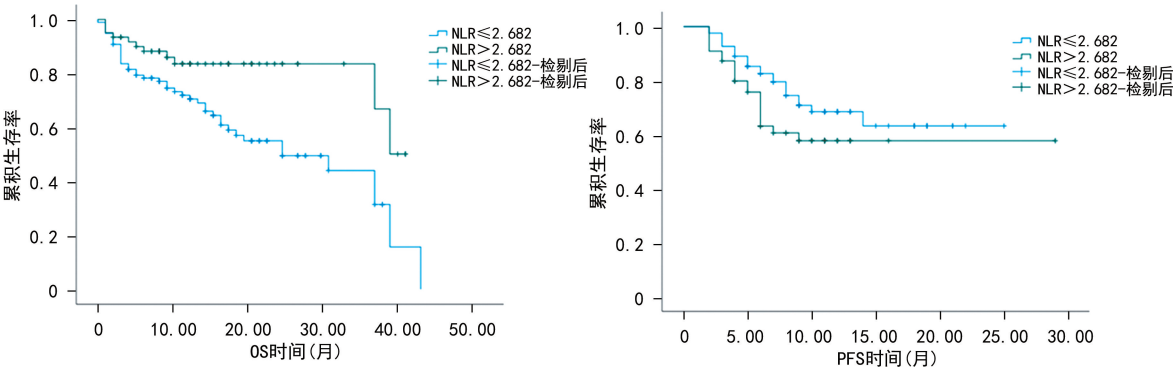


图 2 NLR 与 OS、PFS 的关系

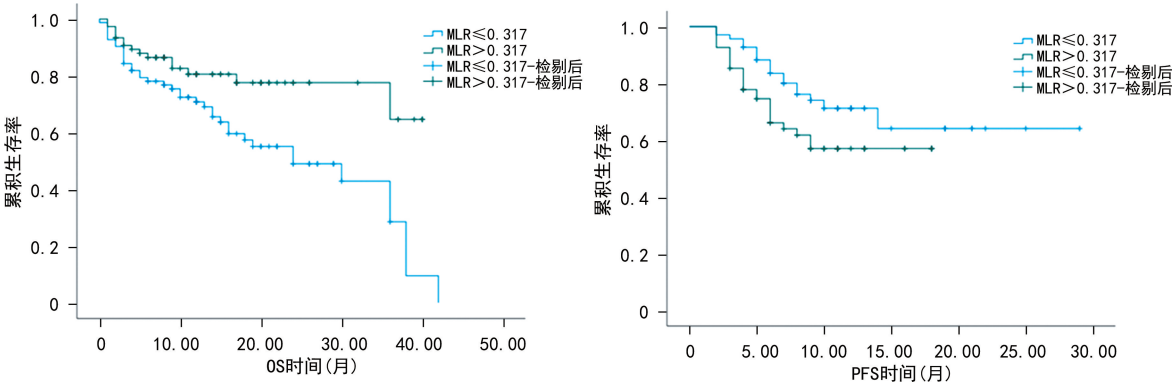


图 3 MLR 与 OS、PFS 的关系

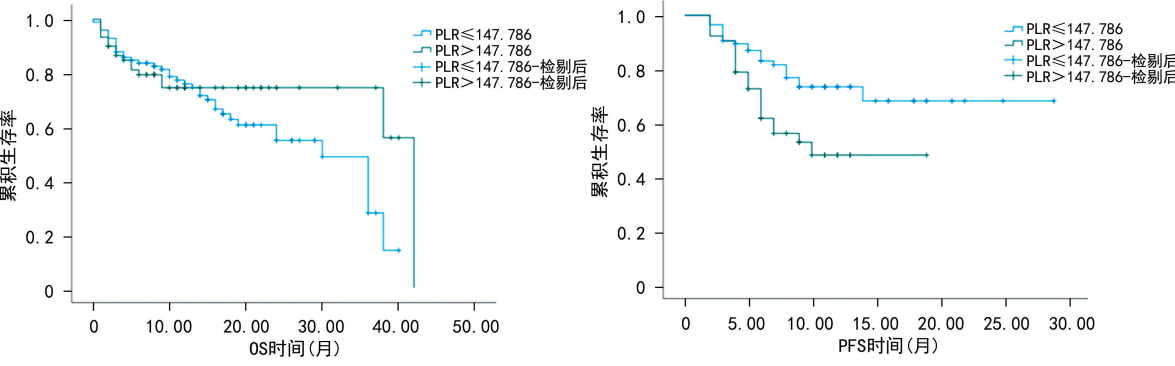


图 4 PLR 与 OS、PFS 的关系

表 4 单因素 Cox 回归分析 MM 患者 PFS 的影响因素

项目	<i>B</i>	<i>SE</i>	<i>Wald</i>	<i>P</i>	<i>RR</i> (95% <i>CI</i>)
骨髓原始浆细胞比例	0.045	0.314	0.020	0.887	1.064(0.565~1.934)
尿蛋白	-0.706	0.525	1.812	0.178	0.493(0.176~1.380)
白蛋白	0.817	0.475	2.957	0.085	2.265(0.892~5.748)
DS 分期	-0.432	0.305	2.014	0.156	0.649(0.357~1.179)
ISS 分期	-0.296	0.304	0.948	0.330	0.744(0.410~1.350)

续表 4 单因素 Cox 回归分析 MM 患者 PFS 的影响因素					
项目	<i>B</i>	<i>SE</i>	<i>Wald</i>	<i>P</i>	<i>RR</i> (95% <i>CI</i>)
RISS 分期	−0.325	0.349	0.866	0.352	0.722(0.364~1.433)
血红蛋白	0.726	0.304	5.720	0.017	2.067(1.140~3.747)
血钙	0.550	0.349	2.486	0.115	1.734(0.875~3.437)
肌酐	−0.045	0.360	0.016	0.900	0.956(0.472~1.935)
乳酸脱氢酶	0.300	0.340	0.781	0.377	1.350(0.694~2.629)
β2-MG	−0.296	0.304	0.948	0.330	0.744(0.410~1.350)
年龄	−0.186	0.302	0.379	0.538	0.830(0.459~1.501)
性别	0.051	0.304	0.029	0.866	1.053(0.580~1.912)
NLR	0.485	0.303	2.557	0.110	1.624(0.896~2.944)
MLR	0.574	0.307	3.483	0.062	1.755(0.972~3.242)
PLR	0.797	0.305	6.809	0.009	2.219(1.219~4.037)

表 5 多因素 Cox 回归分析 MM 患者 PFS 的影响因素					
项目	<i>B</i>	<i>SE</i>	<i>Wald</i>	<i>P</i>	<i>RR</i> (95% <i>CI</i>)
血红蛋白	0.709	0.304	5.439	0.020	2.032(1.120~3.686)
PLR	0.782	0.306	6.520	0.011	2.185(1.199~3.982)

表 6 单因素 Cox 回归分析 MM 患者 OS 的影响因素					
项目	<i>B</i>	<i>SE</i>	<i>Wald</i>	<i>P</i>	<i>RR</i> (95% <i>CI</i>)
骨髓原始浆细胞比例	0.344	0.277	1.537	0.215	1.410(0.819~2.428)
尿蛋白	−0.162	0.385	0.178	0.673	0.850(0.400~1.808)
白蛋白	−0.131	0.321	0.165	0.685	0.878(0.467~1.648)
DS 分期	0.577	0.283	4.138	0.042	1.780(1.021~3.103)
ISS 分期	0.671	0.284	5.561	0.018	1.956(1.120~3.416)
RISS 分期	0.132	0.295	0.200	0.655	1.141(0.640~2.036)
血红蛋白	0.838	0.320	6.865	0.009	2.312(1.235~4.329)
血钙	0.169	0.339	0.249	0.618	1.184(0.610~2.301)
肌酐	−0.012	0.353	0.001	0.973	0.988(0.495~1.972)
乳酸脱氢酶	−0.058	0.297	0.038	0.846	0.944(0.528~1.689)
β2-MG	0.671	0.284	5.561	0.018	1.956(1.120~3.416)
年龄	0.613	0.288	4.535	0.033	1.846(1.050~3.244)
性别	0.169	0.279	0.369	0.544	1.185(0.686~2.046)
NLR	0.942	0.341	7.623	0.006	2.564(1.314~5.003)
MLR	0.827	0.305	7.348	0.007	2.287(1.257~4.159)
PLR	−0.386	0.308	1.570	0.210	0.680(0.372~1.243)

表 7 多因素 Cox 回归分析 MM 患者 OS 的影响因素					
项目	<i>B</i>	<i>SE</i>	<i>Wald</i>	<i>P</i>	<i>RR</i> (95% <i>CI</i>)
DS 分期	0.291	0.371	0.618	0.432	1.338(0.647~2.768)
ISS 分期	0.569	0.305	3.484	0.062	1.767(0.972~3.212)
血红蛋白	−0.286	0.421	0.463	0.496	0.751(0.329~1.714)
年龄	0.631	0.301	4.386	0.036	1.879(1.041~3.392)
NLR	−0.744	0.381	3.809	0.051	0.475(0.225~1.003)
MLR	−0.532	0.346	2.366	0.124	0.587(0.298~1.157)

3 讨 论

近年来,随着对肿瘤微环境的深入认识,炎症与癌症的相关性已经成为一个前沿的研究热点。炎症在肿瘤发展的不同阶段起着重要的作用,包括起始、促进、恶性转化及侵袭转移^[10]。肿瘤细胞通过触发全身性炎症反应的细胞因子和趋化因子,从而使中性粒细胞、淋巴细胞和 PLT 等发生一系列变化,与癌症相关的炎症反应将可能成为预测指标,也可能成为治疗靶点^[11]。

机体对恶性肿瘤的反应除了肿瘤微环境的变化,还包括全身性的变化。全身炎症与外周血 WBC 的改变有关,这些 WBC 可通过 NLR 捕获^[12]。中性粒细胞主要通过直接抑制和间接抑制两种途径发挥免疫抑制功能,表达其“促炎抗肿瘤”和“抗炎促肿瘤”^[13]。有研究表明,肿瘤相关中性粒细胞的浸润与肝细胞癌(HCC)预后不良有关,并且其在肿瘤微环境中的相应作用进一步促进了 HCC 的发展^[14-15]。PLR 作为一种炎症指标,可以反映机体的炎症程度,其引起的炎症反应及数目变化可能会引起凝血系统的变化,进一步使生长因子释放增多,促进肿瘤的进展^[16]。有研究证明,在治疗肿瘤过程中化疗药物及抗 PLT 药物的联合治疗,在一定程度上可以提高化疗疗效^[17]。PLT 异常升高可能会进一步促进肿瘤的发生、进展及耐药^[18]。监测 PLT 变化可能对于肿瘤的治疗、预后及发展有指导、评估作用。PLT 在肿瘤微环境中也会和相应的免疫细胞如中性粒细胞结合后将其募集并迁移于肿瘤微环境中,二者可进一步作用促进血栓形成^[19]。PLT 与巨噬细胞的相互作用有利于免疫抑制巨噬细胞极化,活化的单核细胞反过来促进凝血和血栓形成,进而促进肿瘤转移^[20]。MM 患者循环中的单核细胞可进一步分化成为肿瘤相关巨噬细胞,通过多种机制支持 MM 的疾病进展、免疫逃逸、血管生成和耐药性^[21]。

肿瘤相关巨噬细胞(TAMs)对于肿瘤的发生、增殖及进一步发展具有重要作用,其在肿瘤微环境中可以为肿瘤细胞及相关细胞提供营养成分,加速肿瘤细胞的生长并延长其生存时间^[22]。肿瘤微环境中的 TAMs 被相应的细胞因子激活后,分化为经典活化的 M1 型巨噬细胞和交替活化的 M2 型巨噬细胞。M1 型巨噬细胞产生的多种物质及分泌的细胞因子具有相应的抗肿瘤作用和促进炎症反应,并且因为 M1 型巨噬细胞的增多会加速适应性免疫的激活;而 M2 型巨噬细胞通过分泌血管生成因子、抑制性细胞因子、金属蛋白酶,诱导肿瘤血管的生成,加速肿瘤细胞的发生、发展与转移,抑制淋巴细胞介导的抗肿瘤效应^[23]。

因此,NLR、MLR、PLR 可以反映肿瘤的炎症状

态和宿主抗肿瘤免疫状态。目前临床上多采用 DS 分期、ISS 分期及微小残留病灶(MRD)对 MM 患者进行预后评估。本研究也证实了 DS 分期及 ISS 分期是 MM 患者预后的影响因素。同时,还发现血红蛋白<100 g/L、年龄>60 岁、高 NLR、高 MLR 也是影响预后不良的因素之一。尽管 MRD 已被证明是 PFS 和 OS 的预测因子,对 MM 的预后评估具有重要价值,但 NLR、MLR、PLR 更简单且容易检测^[24]。同时,低 NLR、MLR、PLR 组患者 CR 率明显高于高 NLR、MLR、PLR 组($P<0.05$),说明 NLR、MLR、PLR 较高水平的患者临床疗效欠佳,预后更差。有研究报道,MLR 是 MM 患者预后的影响因素,但不是独立影响因素^[25],与本研究结果一致。

综上所述,NLR、MLR、PLR 可以作为辅助工具评估 MM 患者的预后。

参考文献

[1] SPICKA I. Advances in multiple myeloma therapy during two past decades[J]. Comput Struct Biotechnol J, 2014, 10(16): 38-40.

[2] GREIPP P R, SAN M J, DURIE B G, et al. International staging system for multiple myeloma[J]. J Clin Oncol, 2005, 23(15): 3412-3420.

[3] FENG F, ZHENG G, WANG Q, et al. Low lymphocyte count and high monocyte count predicts poor prognosis of gastric cancer[J]. BMC Gastroenterol, 2018, 18(1): 148.

[4] PORRATA L F, RISTOW K, COLGAN J P, et al. Peripheral blood lymphocyte/monocyte ratio at diagnosis and survival in classical Hodgkin's lymphoma[J]. Haematologica, 2012, 97(2): 262-269.

[5] KOVACS A R, SULINA A, KOVACS K S, et al. Prognostic significance of preoperative NLR, MLR, and PLR values in predicting the outcome of primary cytoreductive surgery in serous epithelial ovarian cancer[J]. Diagnostics (Basel), 2023, 13(13): 2268.

[6] LI J, CHEN H, SUN G, et al. Role of miR-21 in the diagnosis of colorectal cancer: meta-analysis and bioinformatics[J]. Pathol Res Pract, 2023, 248: 154670.

[7] ZHANG X, ZHANG H, LAN H, et al. CAR-T cell therapy in multiple myeloma: current limitations and potential strategies[J]. Front Immunol, 2023, 14: 1101495.

[8] MIRAZIMI Y, AGHAYAN A H, KESHTKAR

A, et al. CircRNAs in diagnosis, prognosis, and clinicopathological features of multiple myeloma; a systematic review and meta-analysis[J]. *Cancer Cell Int*, 2023, 23(1):178.

[9] 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(2017 年修订)[J]. *中华内科杂志*, 2017, 56(11):866-870.

[10] MAILLET D, MONTIEL-CERVANTES L, PADILLA-GONZALEZ Y, et al. Serum calcium is an independent prognostic factor of overall survival in Mexican patients with multiple myeloma[J]. *Rev Invest Clin*, 2012, 64(1):17-24.

[11] GRIVENNIKOV S I, GRETEN F R, KARIN M. Immunity, inflammation, and cancer[J]. *Cell*, 2010, 140(6):883-899.

[12] HANAHAN D, WEINBERG R A. Hallmarks of cancer: the next generation[J]. *Cell*, 2011, 144(5):646-674.

[13] 陈晓琳, 杨于权, 侯照远, 等. 肿瘤相关中性粒细胞在肿瘤免疫治疗中的研究进展[J]. *中国免疫学杂志*, 2023, 39(7):1519-1524.

[14] LASCHTOWITZ A, LAMBRECHT J, PUENGEL T, et al. Serum CXCL5 detects early hepatocellular carcinoma and indicates tumor progression[J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(6):5295.

[15] ZHOU S L, ZHOU Z J, HU Z Q, et al. Tumor-associated neutrophils recruit macrophages and T-regulatory cells to promote progression of hepatocellular carcinoma and resistance to sorafenib[J]. *Gastroenterology*, 2016, 150(7):1646-1658.

[16] CHEN Y, YUAN J, TANG F, et al. Research progress on the correlation between platelet aggregation and tumor progression[J]. *Histol Histopathol*, 2024, 39(2):145-152.

[17] SUBBIAH V, DUMBRAVA E I, JIANG Y, et al. Dual EGFR blockade with cetuximab and erlotinib combined with anti-VEGF antibody bevacizumab in advanced solid tumors: a phase 1 dose escalation triplet combination trial[J]. *Exp Hematol Oncol*, 2020, 9:7.

[18] BLADE J, BEKSAC M, CAERS J, et al. Extramedullary disease in multiple myeloma: a systematic literature review[J]. *Blood Cancer J*, 2022, 12(3):45.

[19] OLSSON A K, CEDERVALL J. NETosis in cancer-platelet-neutrophil crosstalk promotes tumor-associated pathology[J]. *Front Immunol*, 2016, 7:373.

[20] SCHMIED L, HOGLUND P, MEINKE S. Platelet-mediated protection of cancer cells from immune surveillance-possible implications for cancer immunotherapy[J]. *Front Immunol*, 2021, 12:640578.

[21] MORE S, CORVATTA L, MANIERI M V, et al. Real-world assessment of treatment patterns and outcomes in patients with relapsed-refractory multiple myeloma in an Italian haematological tertiary care centre[J]. *Br J Haematol*, 2023, 201(3):432-442.

[22] WANG Y C, WANG X, YU J, et al. Targeting monoamine oxidase A-regulated tumor-associated macrophage polarization for cancer immunotherapy[J]. *Nat Commun*, 2021, 12(1):3530.

[23] LING H Y, YANG Z, WANG P J, et al. Diffuse large B-cell lymphoma-derived exosomes push macrophage polarization toward M2 phenotype via GP130/STAT3 signaling pathway[J]. *Chem Biol Interact*, 2022, 352:109779.

[24] MEDINA-HERRERA A, SARASQUETE M E, JIMENEZ C, et al. Minimal residual disease in multiple myeloma: past, present, and future[J]. *Cancers (Basel)*, 2023, 15(14):3687.

[25] SHI L, QIN X, WANG H, et al. Elevated neutrophil-to-lymphocyte ratio and monocyte-to-lymphocyte ratio and decreased platelet-to-lymphocyte ratio are associated with poor prognosis in multiple myeloma[J]. *Oncotarget*, 2017, 8(12):18792-18801.

(收稿日期:2024-02-22 修回日期:2024-06-02)
(编辑:唐 璞)