

· 临床研究 · doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2026.03.024

网络首发 [https://link.cnki.net/urlid/50.1097.R.20250928.1851.015\(2025-09-29\)](https://link.cnki.net/urlid/50.1097.R.20250928.1851.015(2025-09-29))

## 骨髓淋巴细胞亚群和系统性炎症反应指数在预测初诊多发性骨髓瘤预后中的价值研究

章美娟<sup>1,2</sup> 齐燕<sup>1,2</sup> 曾东风<sup>1,2△</sup>

(1. 陆军特色医学中心血液内科, 重庆 400042; 2. 血液病与微环境重庆市重点实验室, 重庆 400042)

**[摘要]** **目的** 探讨骨髓淋巴细胞亚群和系统性炎症反应指数(SIRI)值在预测初诊多发性骨髓瘤(MM)预后中的价值。**方法** 回顾性分析 2018 年 3 月至 2024 年 8 月该院初诊的 107 例 MM 患者(MM 组)的临床资料, 同期选取 30 例非血液系统恶性肿瘤患者作为对照组, 比较两组骨髓淋巴细胞亚群和 SIRI 值的差异; 进一步采用四分位数法对 MM 患者的骨髓淋巴细胞亚群和 SIRI 值进行分组, 根据 Kaplan-Meier 曲线分析无进展生存(PFS)时间来明确具有差异的四分位数为最佳临界值, 从而阐明其对疗效、预后的影响。**结果** MM 组与对照组 T 细胞比例、CD4<sup>+</sup>T 细胞比例、CD8<sup>+</sup>T 细胞比例、B 细胞比例、NK 细胞比例和 SIRI 值比较, 差异均有统计学意义( $P < 0.05$ )。Kaplan-Meier 曲线结果显示, CD4<sup>+</sup>T 细胞、CD8<sup>+</sup>T 细胞、B 细胞、NK 细胞及 SIRI 最佳临界值分别为 24.99%、42.21%、5.05%、19.38%、 $1.93 \times 10^9/L$ , 将患者分为高值组和低值组, 中期疗效分析结果显示, B 细胞比例高值组总缓解率(ORR)明显高于低值组(81.25% vs. 59.26%,  $P = 0.021$ ), 而 SIRI 值高值组的 ORR 明显低于低值组(42.31% vs. 86.42%,  $P < 0.001$ )。单因素分析显示, 国际分期系统(ISS)分期、 $\beta_2$  微球蛋白、CD4<sup>+</sup>T 细胞比例、CD8<sup>+</sup>T 细胞比例、SIRI 值、B 细胞比例是患者 PFS 及总生存(OS)率的影响因素( $P < 0.05$ )。多因素分析显示, CD8<sup>+</sup>T 细胞比例降低( $HR = 0.391, 95\%CI: 0.160 \sim 0.959, P = 0.040$ )、NK 细胞比例降低( $HR = 0.454, 95\%CI: 0.227 \sim 0.909, P = 0.026$ )是患者 PFS 率的保护因素; SIRI 值降低( $HR = 0.377, 95\%CI: 0.158 \sim 0.896, P = 0.027$ )是患者 OS 率的保护因素。**结论** 初诊 MM 患者的 CD8<sup>+</sup>T 细胞、NK 细胞比例和 SIRI 值可以反映机体的免疫炎症状态, 对疗效及预后具有一定的预测价值。

**[关键词]** 初诊; 多发性骨髓瘤; 骨髓淋巴细胞亚群; 系统性炎症反应指数; 预后

**[中图分类号]** R733.3 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-8348(2026)03-0612-09

## The prognostic significance of bone marrow lymphocyte subsets and systemic inflammation response index in newly diagnosed multiple myeloma

ZHANG Meijuan<sup>1,2</sup>, QI Yan<sup>1,2</sup>, ZENG Dongfeng<sup>1,2△</sup>

(1. Department of Hematology, Army Medical Center of PLA, Chongqing 400042, China;

2. Chongqing Key Laboratory of Hematology and Microenvironment, Chongqing 400042, China)

**[Abstract]** **Objective** To explore the prognostic significance of bone marrow lymphocyte subsets and systemic inflammatory response index (SIRI) in newly diagnosed multiple myeloma (MM). **Methods** The clinical data of 107 newly diagnosed MM patients in the hospital from March 2018 to August 2024 were retrospectively analyzed, and 30 patients with non-hematologic malignant tumors were selected as the control group during the same period, and the distribution differences of bone marrow lymphocyte subsets and SIRI in the two groups were compared. Furthermore, the bone marrow lymphocyte subsets and SIRI of MM patients were grouped according to the quartile method, and the quartile with significant differences was determined as the optimal cut-off value according to the Kaplan-Meier curve analysis of progression-free survival (PFS), so as to clarify its impact on efficacy and prognosis. **Results** There were significant distributions of T cells, CD4<sup>+</sup>T cells, CD8<sup>+</sup> cells, B cells, NK cells and SIRI between the two groups ( $P < 0.05$ ). The results of Kaplan-Meier curve showed that the optimal cut-off values of CD4<sup>+</sup>T cells, CD8<sup>+</sup>T cells, B cells, NK cells and SIRI were 24.99%, 42.21%, 5.05%, 19.38% and  $1.93 \times 10^9/L$ , respectively, and the patients were divided into high and low groups. The interim efficacy results showed that the overall response rate of the high B cell proportion group was significantly higher than that of the low B cell proportion group (81.25% vs. 59.26%,  $P =$

△ 通信作者, E-mail: zengdf@tmmu.edu.cn.

0.021)。However, the overall response rate (ORR) in the high SIRI group was significantly lower than that in the low SIRI group (42.31% vs. 86.42%,  $P < 0.001$ )。Univariate analysis showed that ISS stage,  $\beta_2$ -microglobulin ( $\beta_2$ -MG),  $CD4^+$  T cell proportion,  $CD8^+$  T cell proportion, and SIRI were the influencing factors of PFS and overall survival (OS) ( $P < 0.05$ )。Multivariate analysis showed that the decreases of  $CD8^+$  T cells proportion ( $HR = 0.391, 95\%CI: 0.160 - 0.959, P = 0.040$ ) and the decreases of NK cells proportion ( $HR = 0.454, 95\%CI: 0.227 - 0.909, P = 0.026$ ) were independent protective factors for PFS rate. The decreases of SIRI ( $HR = 0.377, 95\%CI: 0.158 - 0.896, P = 0.027$ ) was an independent protective factor for OS rate. **Conclusion**  $CD8^+$  T cells, NK cells and SIRI in newly diagnosed MM patients can reflect the immune inflammatory state of the body, and have certain predictive value for efficacy and prognosis.

**[Key words]** newly diagnosed; multiple myeloma; bone marrow lymphocyte subsets; systemic inflammatory response index; prognosis

多发性骨髓瘤(multiple myeloma, MM)是一种恶性浆细胞肿瘤,其特征是骨髓中克隆性浆细胞的异常增生和单克隆免疫球蛋白的产生,导致溶骨性改变、肾功能损害、贫血、器官及组织损伤<sup>[1-2]</sup>。近年来,随着新药(蛋白酶体抑制剂、免疫调节剂等)应用于临床,MM患者治疗后缓解率和生存率得到了明显提高,但仍有相当数量的患者对标准治疗反应不佳<sup>[3]</sup>。研究表明,宿主的免疫状态是影响肿瘤进程的重要因素,一些炎症指标可以反映肿瘤诱发的免疫反应状态进而影响疾病的预后<sup>[4]</sup>。既往文献报道,淋巴细胞/单核细胞比值(lymphocyte-to-monocyte ratio, LMR)、中性粒细胞/淋巴细胞比值(neutrophil-to-lymphocyte ratio, NLR)、血小板/淋巴细胞比值(platelet-to-lymphocyte ratio, PLR)均与MM的不良预后相关<sup>[5-7]</sup>。系统性炎症反应指数(systemic inflammation response index, SIRI)是一种基于外周血炎症细胞计数的综合指标,SIRI值升高与许多实体瘤(宫颈癌、胃腺癌等)的预后不良相关<sup>[8-9]</sup>,相较于其他炎症指标(如 LMR、NLR 等)预测价值更好、更能全面反映机体的免疫与炎症状态<sup>[10-11]</sup>。淋巴细胞亚群是评估机体免疫状态的核心工具。一项 meta 分析发现,肿瘤微环境中  $CD45RO^+$  记忆 T 细胞浸润有助于改善实体瘤的临床结局<sup>[12]</sup>; SUN 等<sup>[13]</sup> 研究结果显示,较低的  $CD8^+$  T 细胞水平与急性髓系白血病患者较低的生存率相关。以上结果均说明肿瘤微环境中淋巴细胞影响患者的生存结局。骨髓是骨髓瘤细胞的起源地,在骨髓微环境中,淋巴细胞可能受到肿瘤细胞分泌的细胞因子和趋化因子影响,其分布、功能状态与外周血不同,因此,直接检测骨髓淋巴细胞亚群可以更好地反映肿瘤微环境中的免疫细胞组成及免疫状态。此外,关于 SIRI 值结合骨髓淋巴细胞亚群在初诊 MM 的相关研究甚少,两者的联合分析可提供多维度的免疫评估。因此,本研究采用多参数流式细胞术分析了 MM 患者骨髓淋巴细胞亚群(包括淋巴细胞、T 细胞、 $CD4^+$  T 细胞、 $CD8^+$  T 细胞、B 细胞和 NK 细胞)比例,同时利用血常规数据分析了 SIRI 值,探索其对 MM 患者预后的影响,为临床的诊疗提供相

关的理论依据。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

选取 2018 年 3 月至 2024 年 8 月在本院初诊为 MM 的 107 例患者为研究对象。纳入标准为:(1)诊断符合《中国多发性骨髓瘤诊治指南(2024 年修订)》<sup>[14]</sup>;(2)初诊 MM 患者;(3)完整的病历资料。排除标准:(1)其他肿瘤或传染性疾病;(2)不愿入组的患者。患者接受的诱导化疗方案主要包括蛋白酶抑制剂联合免疫调节剂。同期纳入 30 例非血液系统恶性肿瘤患者(主要临床表现为贫血或血小板减少)作为对照组。本研究已通过本院伦理委员会批准[审批号:医研伦审(2025)第 41 号],免除患者知情同意。

### 1.2 方法

所需的抗体试剂( $CD45$ 、 $CD19$ 、 $CD56$ 、 $CD16$ 、 $CD4$ 、 $CD8$ 、 $CD3$ )和溶血剂均购自美国 Beckman coulter 公司,采用三激光十色流式细胞仪(Navios,美国 Beckman coulter 公司)进行标本检测。骨髓标本前处理步骤:吸取新鲜骨髓液与抗体充分混匀后室温避光孵育 15 min,加入溶血剂 37 °C 水浴 15 min,最后加入生理盐水洗涤、离心、重悬、过滤后上机检测,采用 Kaluza 软件分析数据。设门策略如图 1 所示,骨髓淋巴细胞亚群包括:淋巴细胞、T 细胞、 $CD4^+$  T 细胞、 $CD8^+$  T 细胞、B 细胞和自然杀伤(natural killer, NK)细胞。淋巴细胞比例定义为侧向散射光(side scatter, SSC)低、 $CD45$  强阳性细胞占有核细胞百分比;T 细胞比例定义为  $CD3^+ CD45^+$  细胞占淋巴细胞百分比; $CD4^+$  T 细胞比例定义为  $CD3^+ CD4^+$  T 细胞占淋巴细胞百分比; $CD8^+$  T 细胞比例定义为  $CD3^+ CD8^+$  T 细胞占淋巴细胞百分比;B 细胞比例定义为  $CD19^+ CD45^+$  细胞占淋巴细胞百分比;NK 细胞比例定义为  $CD56^+ / CD16^+ CD3^-$  细胞占淋巴细胞百分比。SIRI 值 = (中性粒细胞计数  $\times$  单核细胞计数) / 淋巴细胞计数<sup>[15]</sup>。

### 1.3 随访及疗效评价

所有患者随访至 2025 年 1 月 31 日。根据国际骨髓瘤研究小组(International Myeloma Working

Group, IMWG) 标准评估患者疗效, 包括完全缓解 (complete response, CR)、非常好的部分缓解 (very good partial response, VGPR)、部分缓解 (partial response, PR)、疾病稳定 (stable disease, SD)、疾病进展 (progressive disease, PD)。总缓解率 (overall re-

sponse rate, ORR) 定义为 PR、VGPR 及 CR 患者所占比例。主要终点事件为无进展生存 (progress free survival, PFS) 时间, 定义为从确诊至疾病进展或死亡的时间; 次要终点事件为总生存 (overall survival, OS) 时间, 定义为从患者确诊至死亡或随访截止时间。

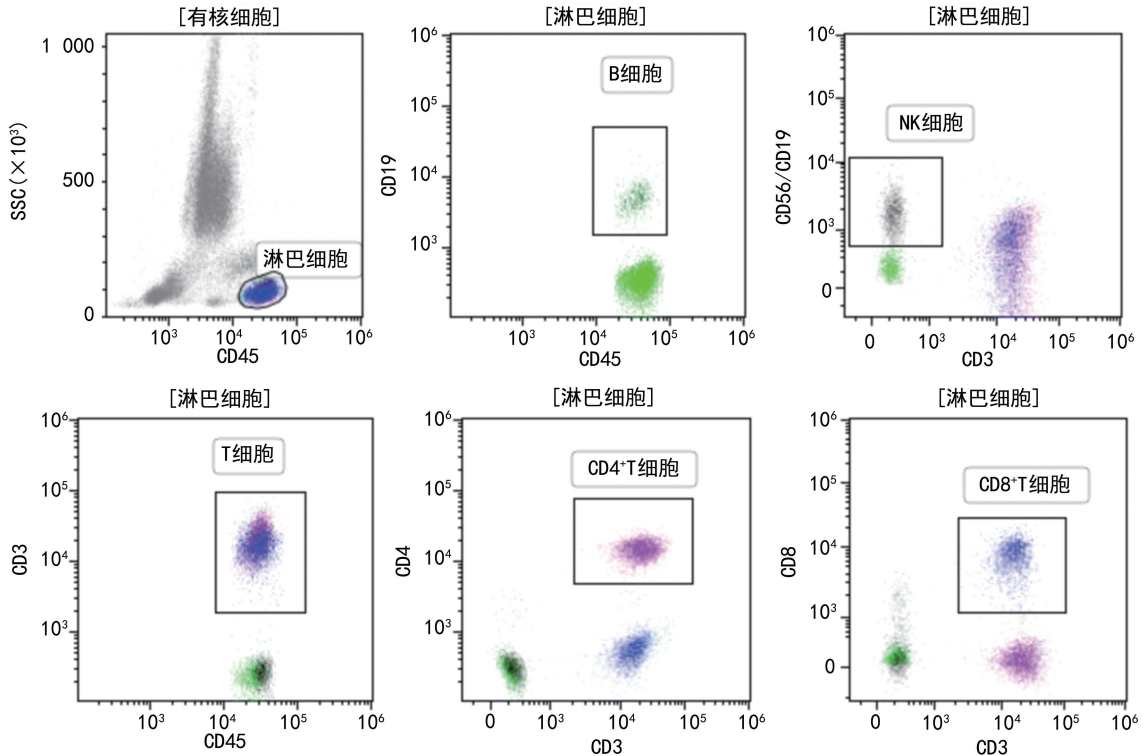


图 1 骨髓淋巴细胞亚群设门策略

#### 1.4 统计学处理

采用 SPSS22.0 和 GraphPad Prism6 软件进行统计分析。非正态分布的计量资料以  $M(Q_1, Q_3)$  表示, 组间比较采用 Mann-Witney  $U$  检验。计数资料以例数或百分比表示, 组间比较采用  $\chi^2$  检验。采用 Kaplan-Meier 法评估单个因素对生存情况的影响, COX 回归模型评估多因素对生存情况的影响, 以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 MM 患者临床特征

107 例新诊断 MM 患者中男 58 例, 女 49 例; 发病年龄 34~79 岁, 中位发病年龄 62 岁; 血红蛋白 (hemoglobin, Hb) 42~155 g/L, 中位数 85 g/L; ALB 14.0~46.9 g/L, 中位数 33.8 g/L; 血钙 ( $Ca^{2+}$ ) 1.80~3.82 mmol/L, 中位数 2.24 mmol/L;  $\beta_2$ -微球蛋白 ( $\beta_2$ -microglobulin,  $\beta_2$ -MG) 1.23~30.84 mg/L, 中位数 5.26 mg/L; 乳酸脱氢酶 (lactic dehydrogenase, LDH) 56.2~1 734.8 U/L, 中位数 156.90 U/L; 肌酐 (creatinine, Cr) 33.50~1 028.50  $\mu$ mol/L, 中位数 82.50  $\mu$ mol/L。患者的骨髓原始浆细胞比例为 6.0%~94.0%, 中位数 35.0%。根据国际分期系统 (International Staging System, ISS), I/II 期患者共

54 例 (50.47%), III 期患者 53 例 (49.53%)。

### 2.2 MM 组及对照组免疫炎症指标的比较

与对照组相比, MM 组的 T 细胞、 $CD8^+$  T 细胞、NK 细胞比例和 SIRI 值更高 ( $P < 0.05$ ), 而  $CD4^+$  T 细胞、B 细胞比例较低 ( $P < 0.05$ ), 淋巴细胞比例在两组间比较差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ ), 见表 1。

### 2.3 不同免疫炎症指标与疗效之间的关系

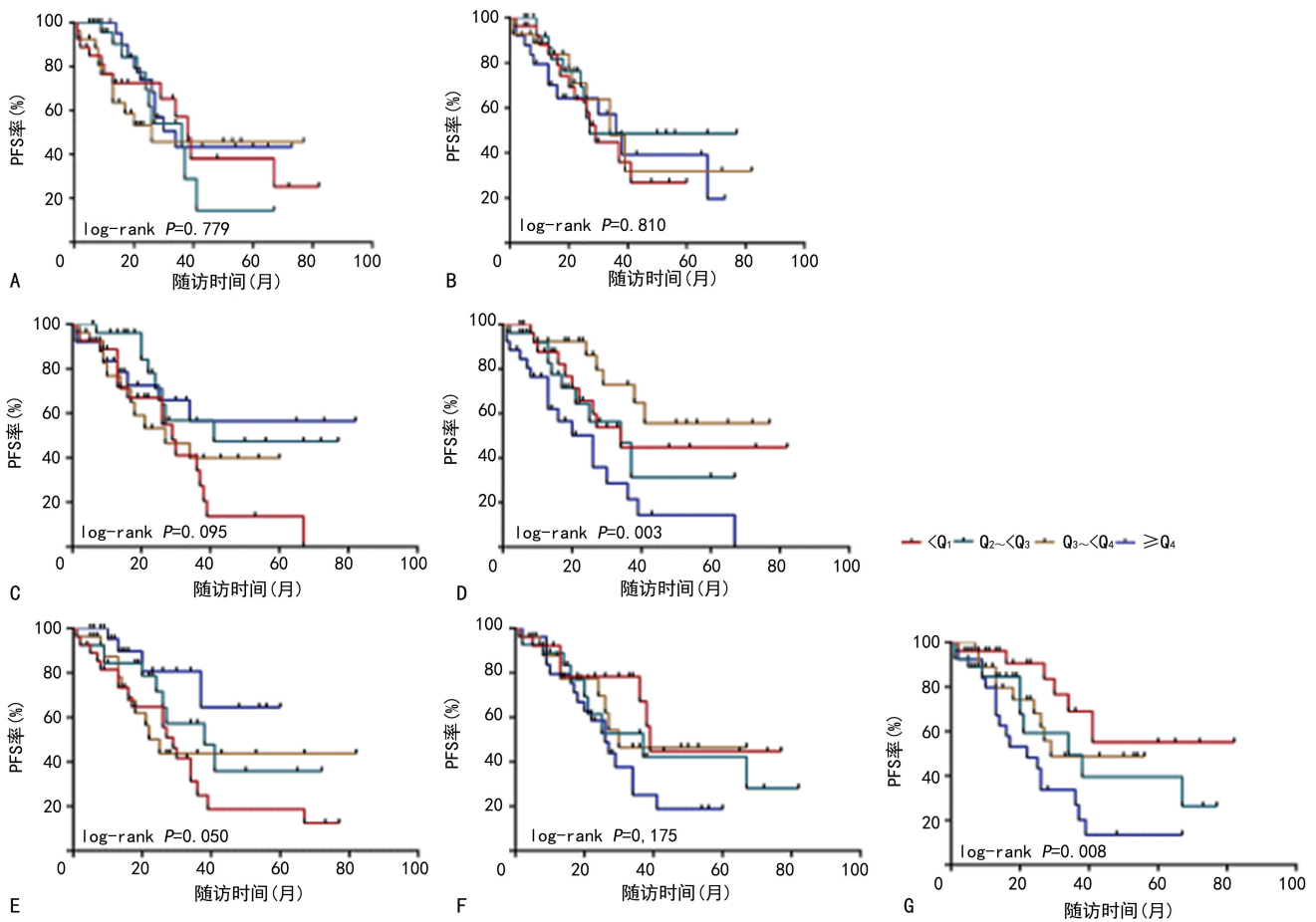
首先, 根据四分位数法对骨髓淋巴细胞亚群及 SIRI 值进行分组, 以评估其对 PFS 时间的影响, Kaplan-Meier 曲线结果显示  $CD4^+$  T 细胞、 $CD8^+$  T 细胞、B 细胞、NK 细胞比例和 SIRI 值均不同程度影响患者 PFS 率及 PFS 时间 ( $P < 0.20$ ), 见图 2、表 2。此外, 现有的研究报道发现机体的免疫指标 (如  $CD4^+$  T 细胞、 $CD8^+$  T 细胞、B 细胞、NK 细胞等) 对患者疗效及预后具有重要的意义, 因此, 本研究将  $CD4^+$  T 细胞、 $CD8^+$  T 细胞、B 细胞、NK 细胞比例和 SIRI 值的最佳临界值根据 Kaplan-Meier 曲线分析结果分别确定为第 25 百分位数 (24.99%)、第 75 百分位数 (42.21%)、第 25 百分位数 (5.05%)、第 75 百分位数 (19.38%) 和第 75 百分位数 ( $1.93 \times 10^9/L$ ), 根据最佳临界值将患者分为高值组和低值组 2 组。所有患者完成 4 个疗程后进行中期疗效评估, ORR 为

75.70%(81/107)。进一步分析不同免疫炎症指标与疗效之间的关系,结果发现 B 细胞比例高值组 ORR 高于低值组(81.25% vs. 59.24%,  $P=0.021$ ); SIRI 值低值组的 ORR 明显高于 SIRI 值高值组(86.42%

vs. 42.31%,  $P<0.001$ ),其他免疫指标的表达水平在两组间比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ ),见表 3。

表 1 两组免疫炎症指标比较[ $M(Q_1, Q_3)$ ]

项目	MM 组( $n=107$ )	对照组( $n=30$ )	Z	P
淋巴细胞比例(%)	15.57(2.49,34.84)	13.32(6.43,36.09)	-1.574	0.115
T 细胞比例(%)	73.41(50.82,91.57)	68.76(49.95,85.81)	-3.019	0.003
CD4 <sup>+</sup> T 细胞比例(%)	30.32(7.23,59.28)	39.09(23.18,52.89)	-4.028	<0.001
CD8 <sup>+</sup> T 细胞比例(%)	36.44(14.43,68.22)	29.00(8.36,39.18)	-3.807	<0.001
B 细胞比例(%)	8.12(0.20,31.18)	23.80(7.80,39.78)	-6.688	<0.001
NK 细胞比例(%)	12.21(2.67,45.94)	8.45(1.35,20.28)	-3.734	<0.001
SIRI 值( $\times 10^9/L$ )	1.07(0.14,33.00)	0.66(0.06,2.80)	-2.160	0.031



A:淋巴细胞比例;B:T 细胞比例;C:CD4<sup>+</sup>T 细胞比例;D:CD8<sup>+</sup>T 细胞比例;E:B 细胞比例;F:NK 细胞比例;G:SIRI 值。

图 2 不同免疫炎症指标(四分位数法分组)对 PFS 率的影响

### 2.4 生存及预后分析

截至末次随访,107 例初诊 MM 患者中疾病进展或复发 44 例(41.12%),随访时间 1~82 个月,中位数为 22 个月。Kaplan-Meier 曲线分析发现,与 CD4<sup>+</sup>T 细胞、B 细胞比例低值组比较,高值组其 PFS 率明显升高( $P=0.033, 0.021$ );而与 CD8<sup>+</sup>T 细胞、NK 细胞比例和 SIRI 值低值组比较,高值组 PFS 率明显降低( $P=0.001, 0.043$  和  $0.002$ ),见图 3。单因素分析

结果显示,年龄、ISS 分期、 $\beta_2$ -MG、CD4<sup>+</sup>T 细胞、CD8<sup>+</sup>T 细胞、B 细胞、NK 细胞比例和 SIRI 值是患者 PFS 率的影响因素( $P<0.05$ )。将单因素分析中  $P<0.05$  的变量纳入 COX 回归模型进行多因素分析,结果显示 CD8<sup>+</sup>T 细胞比例降低( $HR=0.391, 95\%CI: 0.160\sim 0.959, P=0.040$ )、NK 细胞比例降低( $HR=0.454, 95\%CI: 0.227\sim 0.909, P=0.026$ )是患者 PFS 率的保护因素,见表 4、5。

表 2 不同水平免疫炎症指标 PFS 时间的比较

项目	n	PFS 时间(月)	$\chi^2$	P
CD4 <sup>+</sup> T 细胞比例			6.380	0.095
<Q <sub>1</sub>	27	30		
Q <sub>2</sub> ~<Q <sub>3</sub>	27	50		
Q <sub>3</sub> ~<Q <sub>4</sub>	27	34		
≥Q <sub>4</sub>	26	55		
CD8 <sup>+</sup> T 细胞比例			13.734	0.003
<Q <sub>1</sub>	27	48		
Q <sub>2</sub> ~<Q <sub>3</sub>	27	39		
Q <sub>3</sub> ~<Q <sub>4</sub>	27	55		
≥Q <sub>4</sub>	26	26		
B 细胞比例			7.835	0.050
<Q <sub>1</sub>	27	32		
Q <sub>2</sub> ~<Q <sub>3</sub>	27	43		
Q <sub>3</sub> ~<Q <sub>4</sub>	27	45		
≥Q <sub>4</sub>	26	48		
NK 细胞比例			4.979	0.173
<Q <sub>1</sub>	27	50		
Q <sub>2</sub> ~<Q <sub>3</sub>	27	44		
Q <sub>3</sub> ~<Q <sub>4</sub>	27	41		
≥Q <sub>4</sub>	26	29		
SIRI 值			11.900	0.008
<Q <sub>1</sub>	27	59		
Q <sub>2</sub> ~<Q <sub>3</sub>	27	42		
Q <sub>3</sub> ~<Q <sub>4</sub>	27	37		
≥Q <sub>4</sub>	26	27		

Q<sub>1</sub>:第 25 百分位数;Q<sub>2</sub>:第 50 百分位数;Q<sub>3</sub>:第 75 百分位数;Q<sub>4</sub>:第 95 百分位数。

末次随访时有 23 例(21.50%)患者死亡。通过分析 Kaplan-Meier 生存曲线发现,CD4<sup>+</sup>T 细胞比例、CD8<sup>+</sup>T 细胞比例和 SIRI 值均与 OS 率相关( $P < 0.05$ ),见图 4。单因素分析结果显示,ISS 分期、 $\beta_2$ -MG、CD4<sup>+</sup>T 细胞比例、CD8<sup>+</sup>T 细胞比例、SIRI 值是患者 OS 率的影响因素( $P < 0.05$ )。将单因素分析中  $P < 0.05$  的变量纳入 COX 回归模型进行多因素分析,发现 SIRI 值降低( $HR = 0.377, 95\%CI: 0.158 \sim 0.896, P = 0.027$ )是 OS 率的保护因素,见表 6。

表 5 影响初诊 MM 患者 PFS 率的单因素及多因素分析

项目	单因素分析		多因素分析	
	HR(95%CI)	P	HR(95%CI)	P
年龄	0.428(0.229~0.799)	0.008		
ISS 分期	0.472(0.257~0.867)	0.016		
Hb	1.195(0.588~2.428)	0.622		
ALB	1.233(0.681~2.235)	0.489		

表 3 初诊 MM 患者不同免疫炎症指标高、低值组疗效比较

项目	n	ORR[n(%)]	$\chi^2$	P
CD4 <sup>+</sup> T 细胞比例			3.185	0.074
低值组	27	17(62.96)		
高值组	80	64(80.00)		
CD8 <sup>+</sup> T 细胞比例			3.745	0.053
低值组	81	65(80.25)		
高值组	26	16(61.54)		
B 细胞比例			5.307	0.021
低值组	27	16(59.26)		
高值组	80	65(81.25)		
NK 细胞比例			1.987	0.159
低值组	81	64(79.01)		
高值组	26	17(65.38)		
SIRI 值			20.821	<0.001
低值组	81	70(86.42)		
高值组	26	11(42.31)		

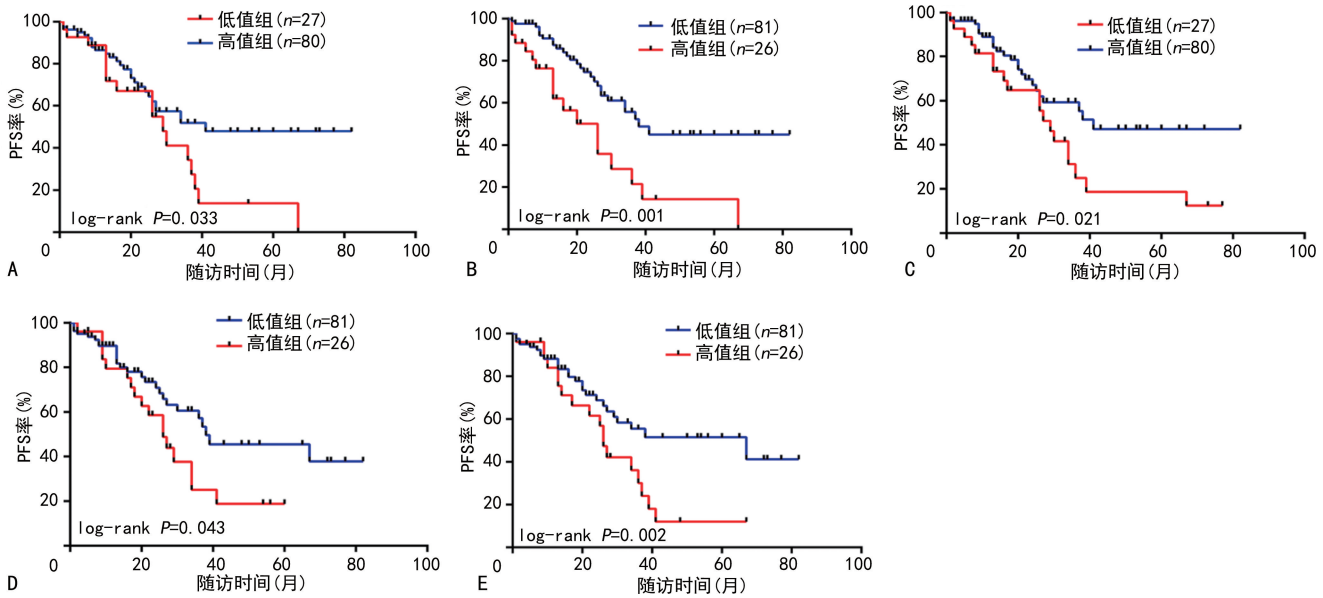
表 4 自变量赋值情况

项目	赋值
年龄	>62 岁=0(参考),≤62 岁=1
ISS 分期	III 期=0(参考),I/II 期=1
Hb	>115 g/L=0(参考),≤115 g/L=1
ALB	>35 g/L=0(参考),≤35 g/L=1
Ca <sup>2+</sup>	>2.65 mmol/L=0(参考),≤2.65 mmol/L=1
$\beta_2$ -MG	>5.5 mg/L=0(参考),≤5.5 mg/L=1
LDH	>245 U/L=0(参考),≤245 U/L=1
Cr	>177 $\mu$ mol/L=0(参考),≤177 $\mu$ mol/L=1
骨髓原始浆细胞比例	>35%=0(参考),≤35%=1
CD4 <sup>+</sup> T 细胞比例	>24.99%=0(参考),≤24.99%=1
CD8 <sup>+</sup> T 细胞比例	>42.21%=0(参考),≤42.21%=1
B 细胞比例	>5.05%=0(参考),≤5.05%=1
NK 细胞比例	>19.38%=0(参考),≤19.38%=1
SIRI 值	>1.93×10 <sup>9</sup> /L=0(参考),≤1.93×10 <sup>9</sup> /L=1

年龄、骨髓原始浆细胞比例以中位数作为界值;Hb、LDH 以参考区间为界值;ALB、Ca<sup>2+</sup>、 $\beta_2$ -MG、Cr 以诊疗指南对预后分期影响的水平为界值;CD4<sup>+</sup>T 细胞、CD8<sup>+</sup>T 细胞、B 细胞、NK 细胞、SIRI 值以四分位数为界值。

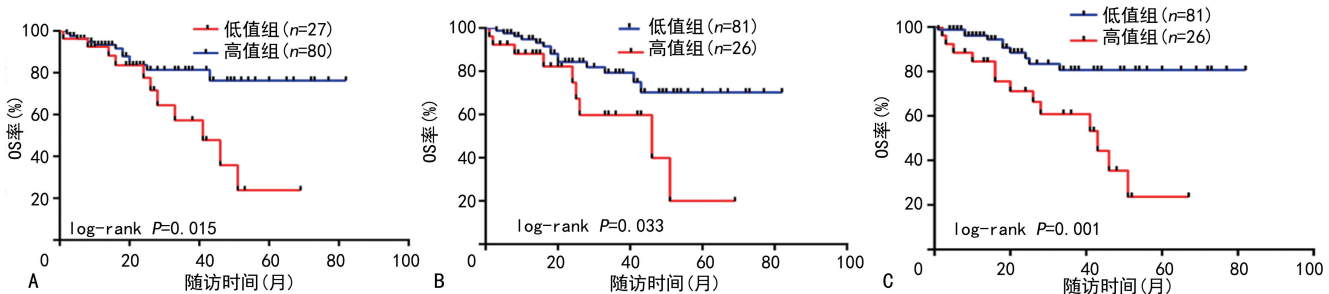
续表 5 影响初诊 MM 患者 PFS 率的单因素及多因素分析

项目	单因素分析		多因素分析	
	HR(95%CI)	P	HR(95%CI)	P
Ca <sup>2+</sup>	0.518(0.247~1.086)	0.081		
β <sub>2</sub> -MG	2.171(1.184~3.980)	0.012		
LDH	1.576(0.753~3.299)	0.227		
Cr	1.135(0.527~2.455)	0.747		
骨髓原始浆细胞比例	0.575(0.312~1.057)	0.075		
CD4 <sup>+</sup> T 细胞比例	0.525(0.285~0.964)	0.038		
CD8 <sup>+</sup> T 细胞比例	2.767(1.504~5.091)	0.010	0.391(0.160~0.959)	0.040
B 细胞比例	0.503(0.276~0.917)	0.025		
NK 细胞比例	1.854(1.003~3.425)	0.049	0.454(0.227~0.909)	0.026
SIRI 值	0.401(0.219~0.733)	0.003		



A: CD4<sup>+</sup>T 细胞比例; B: CD8<sup>+</sup>T 细胞比例; C: B 细胞比例; D: NK 细胞比例; E: SIRI 值。

图 3 不同免疫炎症指标对 PFS 率的影响



A: CD4<sup>+</sup>T 细胞比例; B: CD8<sup>+</sup>T 细胞比例; C: SIRI 值。

图 4 不同免疫炎症指标对 OS 率的影响

表 6 影响初诊 MM 患者 OS 率的单因素及多因素分析

项目	单因素分析		多因素分析	
	HR(95%CI)	P	HR(95%CI)	P
年龄	0.742(0.324~1.696)	0.479		
ISS 分期	2.466(1.036~5.870)	0.041		

续表 6 影响初诊 MM 患者 OS 率的单因素及多因素分析

项目	单因素分析		多因素分析	
	HR(95%CI)	P	HR(95%CI)	P
Hb	1.378(0.542~3.501)	0.501		
ALB	1.390(0.613~3.151)	0.431		
Ca <sup>2+</sup>	0.478(0.176~1.301)	0.148		
β <sub>2</sub> -MG	2.523(1.061~6.001)	0.036		
LDH	2.083(0.813~5.337)	0.126		
Cr	1.962(0.770~5.000)	0.158		
骨髓原始浆细胞比例	0.671(0.290~1.552)	0.351		
CD4 <sup>+</sup> T 细胞比例	0.376(0.166~0.854)	0.019		
CD8 <sup>+</sup> T 细胞比例	2.414(1.043~5.585)	0.040		
B 细胞比例	0.547(0.239~1.250)	0.153		
NK 细胞比例	1.093(0.449~2.662)	0.845		
SIRI 值	0.282(0.123~0.644)	0.003	0.377(0.158~0.896)	0.027

### 3 讨 论

MM 是一种无法治愈的血液系统恶性肿瘤,严重威胁人类健康。已知免疫调节失衡在 MM 患者中较为常见。骨髓微环境给骨髓瘤细胞的生长、增殖提供了一个独特的生态位,肿瘤细胞与微环境中的骨髓基质细胞、免疫细胞(如 T 细胞、NK 细胞、骨髓源性抑制细胞等)的相互作用促进肿瘤细胞免疫逃逸,细胞因子(如 IL-6、血管内皮生长因子)及黏附分子(如 CD38、整合素)介导肿瘤的生长和耐药<sup>[16]</sup>。因此,寻找有效的免疫生物标志物对准确快速评估 MM 患者的预后至关重要。

淋巴细胞是机体的防御细胞,参与免疫调控、防御和监视。骨髓微环境中免疫细胞的数量、分布及功能的改变将导致机体免疫系统对肿瘤的应答能力下降,影响患者的预后<sup>[17]</sup>。有文献报道,在 MM 患者的骨髓、外周血中淋巴细胞亚群分布存在差异:CD3<sup>+</sup>T 细胞比例分别为 37.92%、71.47%,CD8<sup>+</sup>T 细胞比例分别为 17.95%、26.4%,NK 细胞比例分别为 11.88%、14.73%<sup>[18]</sup>,与 IWASE 等<sup>[19]</sup>的研究结果类似。STORK 等<sup>[20]</sup>研究显示,骨髓淋巴细胞亚群与 MM 患者治疗反应、PFS 时间、OS 时间和微小残留病灶有关;另有研究显示,骨髓中较高比例的 CD16<sup>+</sup>/CD226lo NK 细胞与较短的生存时间相关<sup>[21]</sup>。但目前大多研究集中在外周血检测,而对骨髓淋巴细胞亚群研究甚少,这些结论还需要更多的研究来证实,因此,本研究回顾性分析了 107 例初诊 MM 患者的临床资料,并探索了骨髓淋巴细胞亚群在预后中的意义。本研究分析了骨髓淋巴细胞亚群在 MM 患者和对照组中的分布差异,结果发现,与对照组相比,MM 组 CD8<sup>+</sup>T 细胞、NK 细胞比例更高( $P < 0.05$ ),而 CD4<sup>+</sup>T 细胞、B 细胞比例较低( $P < 0.05$ ),淋巴细胞

比例在两组间比较差异无统计学意义( $P > 0.05$ ),这些结果与 BLANQUART 等<sup>[21]</sup>、SAN 等<sup>[22]</sup>结果类似。进一步单因素分析发现,ISS 分期、β<sub>2</sub>-MG、CD4<sup>+</sup>T 细胞、CD8<sup>+</sup>T 细胞比例是患者 PFS 率及 OS 率的影响因素;多因素分析发现 CD8<sup>+</sup>T 细胞比例降低( $HR = 0.391, 95\%CI: 0.160 \sim 0.959, P = 0.040$ )、NK 细胞比例降低( $HR = 0.454, 95\%CI: 0.227 \sim 0.909, P = 0.026$ )是 PFS 率的影响因素。GÖRGÜN 等<sup>[23]</sup>的研究发现,CD8<sup>+</sup>T 细胞的耗竭表型(如 PD-1<sup>+</sup>TIM-3<sup>+</sup>)与治疗耐药性相关,导致疾病复发,而高比例功能型 CD8<sup>+</sup>T 细胞预示更长的 OS 时间。由此推测在 MM 患者中增高的 CD8<sup>+</sup>T 细胞比例可能是耗竭表型,其杀伤毒性受到部分抑制。NK 细胞具有天然的肿瘤抑制潜能,因此成为实体肿瘤和恶性血液肿瘤免疫治疗研究的热点<sup>[24-25]</sup>。有文献报道,在 MM 患者中 NK 细胞表面抑制性受体表达上调会导致 NK 细胞严重的功能障碍<sup>[26-28]</sup>,此外,NK 细胞活化受体表达下调与肿瘤负荷升高、生存率降低相关<sup>[29]</sup>。本研究结果发现,NK 细胞比例升高是患者 PFS 率下降的独立影响因素,这提示患者的免疫功能可能受到破坏,但具体机制还需要对其进行深入的研究。

SIRI 值是反映机体全身炎症反应程度的重要指标。既往文献报道了 SIRI 值在鼻咽癌<sup>[30]</sup>、结直肠癌<sup>[31]</sup>、卵巢癌<sup>[32]</sup>和胃癌<sup>[33]</sup>等疾病的预后评估中具有重要价值,但在血液系统疾病中的研究较少,因此,本研究对 107 例初诊 MM 患者的 SIRI 值与预后进行了初步探索。结果显示,与对照组相比,MM 患者组 SIRI 值更高( $P = 0.031$ );评估中期疗效时,SIRI 值高值组的 ORR 明显低于低值组( $P < 0.001$ ),此外,单因素分析发现高 SIRI 值患者的 PFS、OS 率明显缩短,同时多因素分析发现 SIRI 值降低( $HR = 0.377,$

95%CI: 0.158~0.896,  $P=0.027$ )是患者 OS 率的保护因素,这与实体瘤<sup>[30]</sup>的研究结果一致,说明初诊时患者全身的炎症状态对后期的疗效、预后具有重要影响。

综上所述,骨髓淋巴细胞亚群和 SIRI 值在一定程度上反映了机体全身免疫状态和炎症状态,CD8<sup>+</sup>T 细胞、NK 细胞比例增高是 MM 患者 PFS 率的保护因素,SIRI 值增高是 MM 患者 OS 率的保护因素。这些结果说明在初诊时检测 MM 患者骨髓淋巴亚群细胞和炎症指标 SIRI 值的重要性。但本研究有一定的局限性,首先,本研究是一项回顾性研究,治疗方案不完全统一,在一定程度上影响了治疗效果的判断;其次,样本量较少,以后需要扩大样本量来验证结论。下一步,本课题组将继续完善骨髓淋巴细胞亚群动态监测和 SIRI 值在疾病诊断、治疗监测及预后分层中的研究工作,为患者的预后及免疫治疗提供更为可靠的理论依据。

**利益冲突:**所有作者声明不存在利益冲突

## 参考文献

- [1] CULLIS J. Haematology: multiple myeloma[J]. Clin Med, 2019, 19(2):188.
- [2] SILBERSTEIN J, TUCHMAN S, GRANT S J. What is multiple myeloma? [J]. JAMA, 2022, 327(5):497.
- [3] RAJKUMAR S V. Multiple myeloma: 2024 update on diagnosis, risk-stratification, and management [J]. American J Hematol, 2024, 99(9):1802-1824.
- [4] ZHANG C, ZHOU B, GU F, et al. Micropeptide PACMP inhibition elicits synthetic lethal effects by decreasing CtIP and poly (ADP-ribose)ylation[J]. Mol Cell, 2022, 82(7):1297-1312.
- [5] DOSANI T, COVUT F, BECK R, et al. Significance of the absolute lymphocyte/monocyte ratio as a prognostic immune biomarker in newly diagnosed multiple myeloma[J]. Blood Cancer J, 2017, 7(6):e579.
- [6] ROMANO A, PARRINELLO N L, CONSOLI M L, et al. Neutrophil to lymphocyte ratio (NLR) improves the risk assessment of ISS staging in newly diagnosed MM patients treated upfront with novel agents[J]. Ann Hematol, 2015, 94(11):1875-1883.
- [7] SOLMAZ S, UZUN O, SEVINDIK O G, et al. The effect of haemoglobin, albumin, lymphocyte and platelet score on the prognosis in patients with multiple myeloma[J]. Int J Lab Hematol, 2023, 45(1):13-19.
- [8] CHAO B, JU X, ZHANG L, et al. A novel prognostic marker systemic inflammation response index (SIRI) for operable cervical cancer patients [J]. Front Oncol, 2020, 10:766.
- [9] LI S, LAN X, GAO H, et al. Systemic inflammation response index (SIRI), cancer stem cells and survival of localised gastric adenocarcinoma after curative resection [J]. J Cancer Res Clin Oncol, 2017, 143(12):2455-2468.
- [10] WANG Y, CHEN S, TIAN C, et al. Association of systemic immune biomarkers with metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease: a cross-sectional study of NHANES 2007-2018 [J]. Front Nutr, 2024, 11:1415484.
- [11] PACHECO-BARCIA V, MONDÉJAR SOLÍS R, FRANCE T, et al. A systemic inflammation response index (SIRI) correlates with survival and predicts oncological outcome for mFOLFIRINOX therapy in metastatic pancreatic cancer [J]. Pancreatol, 2020, 20(2):254-264.
- [12] HU G, WANG S. Tumor-infiltrating CD45RO<sup>+</sup> memory T lymphocytes predict favorable clinical outcome in solid tumors [J]. Sci Rep, 2017, 7(1):10376.
- [13] SUN K, WANG J, WANG Y Z, et al. Prognostic significance of the frequencies of bone marrow lymphocyte subsets in adult acute myeloid leukemia at diagnosis [J]. Int J Lab Hematol, 2024, 46(2):294-302.
- [14] 中国医师协会血液科医师分会, 中华医学会血液学分会. 中国多发性骨髓瘤诊治指南(2024 年修订) [J]. 中华内科杂志, 2024, 63(12):1186-1195.
- [15] GU L, XIA Z, QING B, et al. Systemic inflammatory response index (SIRI) is associated with all-cause mortality and cardiovascular mortality in population with chronic kidney disease: evidence from NHANES (2001-2018) [J]. Front Immunol, 2024, 15:1338025.
- [16] MALARD F, NERI P, BAHLIS N J, et al. Multiple myeloma [J]. Nat Rev Dis Primers, 2024, 10:45.
- [17] LEMAIRE M, DELEU S, DE BRUYNE E, et al. The microenvironment and molecular biology of the multiple myeloma tumor [J]. Adv Cancer Res, 2011, 110:19-42.

- [18] PASIARSKI M, GRYWALSKA E, KOSMACZEWSKA A, et al. Assessment of peripheral blood and bone marrow T, NK, NKT and dendritic cells in patients with multiple myeloma [J]. *Postepy Hig Med Dosw*, 2015, 69: 1435-1442.
- [19] IWASE O, AIZAWA S, KURIYAMA Y, et al. Analysis of bone marrow and peripheral blood immunoregulatory lymphocytes in patients with myelodysplastic syndrome [J]. *Ann Hematol*, 1995, 71(6): 293-299.
- [20] STORK M, BEZDEKOVA R, KRALOVA R, et al. Prognostic significance of lymphocyte patterns in multiple myeloma patients after autologous transplant [J]. *Neoplasma*, 2021, 68(3): 519-527.
- [21] BLANQUART E, EKREN R, RIGAUD B, et al. NK cells with adhesion defects and reduced cytotoxic functions are associated with a poor prognosis in multiple myeloma [J]. *Blood*, 2024, 144(12): 1271-1283.
- [22] SAN MIGUEL J F, GONZÁLEZ M, GASCÓN A, et al. Lymphoid subsets and prognostic factors in multiple myeloma. Cooperative Group for the Study of Monoclonal Gammopathies [J]. *Br J Haematol*, 1992, 80(3): 305-309.
- [23] GÖRGÜN G T, WHITEHILL G, ANDERSON J L, et al. Tumor-promoting immune-suppressive myeloid-derived suppressor cells in the multiple myeloma microenvironment in humans [J]. *Blood*, 2013, 121(15): 2975-2987.
- [24] SHIMASAKI N, JAIN A, CAMPANA D. NK cells for cancer immunotherapy [J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2020, 19(3): 200-218.
- [25] LAMB M G, RANGARAJAN H G, TULLIUS B P, et al. Natural killer cell therapy for hematologic malignancies: successes, challenges, and the future [J]. *Stem Cell Res Ther*, 2021, 12(1): 211.
- [26] BENSON D M Jr, BAKAN C E, MISHRA A, et al. The PD-1/PD-L1 axis modulates the natural killer cell versus multiple myeloma effect: a therapeutic target for CT-011, a novel monoclonal anti-PD-1 antibody [J]. *Blood*, 2010, 116(13): 2286-2294.
- [27] PAZINA T, MACFARLANE A W 4th, BERNABEI L, et al. Alterations of NK cell phenotype in the disease course of multiple myeloma [J]. *Cancers*, 2021, 13(2): 226.
- [28] BERGLUND A K, FISHER M B, CAMERON K A, et al. Transforming growth factor- $\beta$ 2 downregulates major histocompatibility complex (MHC) I and MHC II surface expression on equine bone marrow-derived mesenchymal stem cells without altering other phenotypic cell surface markers [J]. *Front Vet Sci*, 2017, 4: 84.
- [29] CARBONE E, NERI P, MESURACA M, et al. HLA class I, NKG2D, and natural cytotoxicity receptors regulate multiple myeloma cell recognition by natural killer cells [J]. *Blood*, 2005, 105(1): 251-258.
- [30] JIN Y N, LIU B Q, PENG K W, et al. The prognostic value of adding systemic inflammation response index to Epstein-Barr virus DNA in childhood nasopharyngeal carcinoma: a real-world study [J]. *Head Neck*, 2022, 44(6): 1404-1413.
- [31] CAI H, CHEN Y, ZHANG Q, et al. High preoperative CEA and systemic inflammation response index (C-SIRI) predict unfavorable survival of resectable colorectal cancer [J]. *World J Surg Oncol*, 2023, 21(1): 178.
- [32] FENG J, WANG Q. Correlation of systemic immune-inflammatory response index with clinical data in patients with malignant ovarian tumor [J]. *Am J Transl Res*, 2023, 15(5): 3309-3317.
- [33] YAZICI H, YEGEN S C. Is systemic inflammatory response index (SIRI) a reliable tool for prognosis of gastric cancer patients without neoadjuvant therapy? [J]. *Cureus*, 2023, 15(3): e36597.

(收稿日期: 2025-08-11 修回日期: 2025-09-16)

(编辑: 管佩钰)