

多发性骨髓瘤初发患者贫血相关的检验观察

孙伟峰,张 健,朱旭明,丁小青

(南京医科大学附属无锡市人民医院检验科,江苏 无锡 214023)

[摘要] 目的:研究血液红系参数和胱抑素 C(cystatin C, CysC)的联合检测观察多发性骨髓瘤(multiple myeloma, MM)患者贫血病变程度的价值。方法:对 56 例 MM 初发住院患者进行相关实验室检查,根据血红蛋白(hemoglobin, HGB)水平分为 3 组:A 组(HGB 43~75 g/L)18 例, B 组(HGB 76~98 g/L)19 例, C 组(HGB 101~146 g/L)19 例。结果:3 组之间的平均红细胞容积、平均血球血红蛋白、平均血球血红蛋白浓度各项目比较均无统计学意义 ($P > 0.05$)。A 组、B 组的红细胞分布宽度 (red cell distribution width, RDW)、CysC 均明显高于 C 组 ($P < 0.001$ 或 $P < 0.01$), A 组和 B 组之间无明显差异 ($P > 0.05$); A 组、B 组的 RDW、CysC 阳性检出率明显高于 C 组 ($P < 0.001$ 或 $P < 0.01$), A 组和 B 组之间也无明显差异 ($P > 0.05$)。56 例患者的 RDW、CysC 分别与 HGB 呈明显负相关关系 ($r = -0.525, P < 0.01$; $r = -0.553, P < 0.01$)。以 C 组为非明显贫血对照的 ROC 分析提示, RDW、CysC 的曲线下面积(area under curve, AUC)分别为 0.827、0.892, 双因素下的 AUC 则可提高至 0.946。结论:MM 患者的明显贫血改变与 RDW、CysC 的升高有关,但在的贫血进程中升高不显著。血液指标 RDW、CysC 的检测能为研究 MM 患者相关贫血机制提供重要的临床依据。

[关键词] 多发性骨髓瘤;胱抑素 C; 红细胞分布宽度;曲线下面积

[中图分类号] R733.3

[文献标志码] B

[文章编号] 1007-4368(2013)01-110-03

doi:10.7655/NYDXBNS20130124

多发性骨髓瘤(multiple myeloma, MM)是现今仍难以治愈的血液系统疾病,又称为恶性浆细胞瘤,其发病率有逐年增高的趋势。患者体内可出现异常免疫球蛋白或 M 片段,临床表现复杂多样,误诊率较高。MM 表现为进行性的疾病过程,几乎所有患者最终都出现贫血^[1]。本研究通过红系参数和胱抑素 C(cystatin C, CysC)的联合检测,对 MM 初发患者血红蛋白(hemoglobin, HGB)水平进行观测,以期给 MM 的鉴别诊断、预后判断提供帮助。

1 对象与方法

1.1 对象

2009 年 1 月~2012 年 1 月南京医科大学附属无锡市人民医院收治的 MM 初发住院患者共 56 例,所有病例均符合 MM 的临床诊断标准。其中男 31 例,女 25 例,年龄 40~79 岁,平均年龄为(63.11 ± 8.87)岁。将 56 例患者根据 HGB 水平分为贫血明显患者(A 组和 B 组)和贫血不明显患者(C 组)。A 组 18 例,其中男 12 例,女 6 例, HGB 43~75 g/L, 年龄 53~79 岁, 平均年龄(64.39 ± 7.25)岁; B 组 19 例,男 10 例,女 9 例, HGB 76~98 g/L, 年龄 51~79 岁, 平均年龄(64.05 ± 7.20)岁; C 组 19 例,男 9 例,女 10 例, HGB 101~146 g/L, 年龄 40~77 岁, 平均年龄(60.95 ± 11.46)岁。3 组患者在

年龄、性别方面比较均无明显差异($P > 0.05$),具有可比性。

1.2 方法

所有研究对象均按常规进行实验室检查。血细胞分析应用 Beckman LH750 血球分析仪及配套试剂盒(美国 Beckman 公司),并用该公司 S-cal 标准品定期校准、溯源,部分红系参数的正常参考范围设为:平均红细胞容积(mean corpuscular volume, MCV)80~100 fl、平均血球血红蛋白(mean corpuscular hemoglobin, MCH) 27~33 pg、平均血球血红蛋白浓度(mean corpuscular hemoglobin concentration, MCHC) 320~360 g/L、红细胞分布宽度(red cell distribution width, RDW)11.5~14.9; CysC 采用 Beckman DXC800 生化分析仪(美国 Beckman 公司)进行检测,试剂、校准品由广东虹亚抗体科技有限公司提供,正常参考范围设为:0.6~1.5 mg/L。

1.3 统计学方法

统计学处理采用 SPSS17.0 软件。计量数据以均数 ± 标准差($\bar{x} \pm s$)表示。两组间比较方差齐时采用 t 检验,方差不齐时采用校正 t 检验。多组间比较方差齐时采用单因素方差分析,方差不齐时采用非参数统计秩和检验。率的比较采用卡方检验, RDW、CysC 水平与 HGB 含量的相关性用 Pearson 相关分

析, 绘制 ROC 曲线计算曲线下面积 (area under curve, AUC)。以 $P \leq 0.05$ 认为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 3 组 MM 初发患者的红系参数、CysC 的测定结果比较

表 1 3 组 MM 初发患者的红系参数、CysC 的测定结果比较

组别	例数	HGB(g/L)	MCV(fl)	MCH(pg)	MCHC(g/L)	RDW	CysC(mg/L)
A 组	18	58.94 ± 9.10**	96.02 ± 5.22	32.92 ± 2.60	342.50 ± 13.18	18.08 ± 2.94**	3.76 ± 2.12**
B 组	19	85.58 ± 6.59***	93.13 ± 4.99	31.65 ± 2.17	339.63 ± 8.17	16.88 ± 2.73*	2.93 ± 1.65**
C 组	19	114.16 ± 13.52	94.08 ± 5.02	32.23 ± 2.09	342.42 ± 7.52	14.57 ± 1.52	1.22 ± 0.93

与 C 组比较, * $P < 0.01$, ** $P < 0.001$; 与 A 组比较, * $P < 0.001$ 。

2.2 3 组 MM 初发患者的 RDW、CysC 的阳性检出率比较

以实验室测定值超出参考值范围上限定义为阳性结果。RDW 在 A、B、C 组的阳性检出率分别为 77.78%、73.68%、26.32%, A 组和 B 组的阳性检出率均显著高于 C 组 ($P < 0.01$), 而 A 组和 B 组差异无统计学意义 ($P > 0.05$); CysC 在 A、B、C 组的阳性检出率分别为 88.89%、84.21%、15.79%; A 组和 B 组的阳性检出率均显著高于 C 组 ($P < 0.001$), A 组和 B 组比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$, 表 2)。

2.3 MM 初发患者的 RDW、CysC 与 HGB 的相关性

将 MM 初发患者的 RDW、CysC 分别与 HGB 进

表 2 3 组 MM 初发患者的 RDW、CysC 的阳检出率
[n(%)]

组别	例数	RDW	CysC
A 组	18	14(77.78)*	16(88.89)**
B 组	19	14(73.68)*	16(84.21)**
C 组	19	5(26.32)	3(15.79)

与 C 组比较, * $P < 0.01$, ** $P < 0.001$ 。

A、B、C 3 组之间的 MCV、MCH、MCHC 比较, 差异均无统计学意义 ($P > 0.05$), 而 HGB、RDW、CysC 比较, 3 组差异均有统计学意义 (P 均 < 0.001)。表 1 显示, A 组和 B 组的 HGB、RDW、CysC 与 C 组比较差异有统计学意义 ($P < 0.01$ 或 $P < 0.001$), A 组的 RDW、CysC 与 B 组比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$, 表 1)。

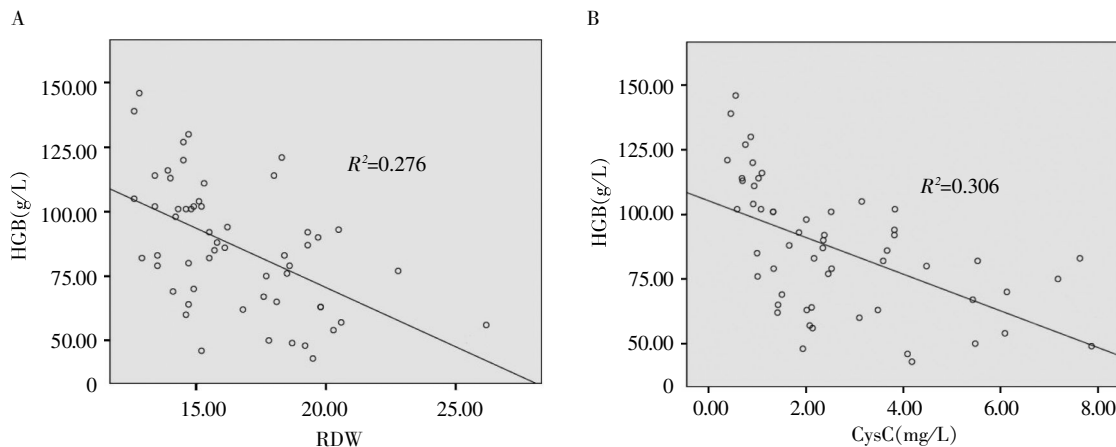
行相关性分析, 结果显示 RDW、CysC 皆与 HGB 呈负相关, 相关系数分别为 -0.525 ($P < 0.01$, 图 1A) 和 -0.553 ($P < 0.01$, 图 1B)。

2.4 AUC 比较分析

以 $HGB < 100$ g/L 定义为 MM 初发患者贫血明显的标准, 绘制 RDW、CysC 的 ROC 曲线 (图 2)。RDW、CysC 的 AUC 分别为 0.827、0.892, 其可信区间分别为 0.719~0.935、0.789~0.995, 而 RDW 联合 CysC 的 AUC 则达到 0.946, 该 ROC 曲线明显提高了诊断效能, 其可信区间为 0.892~1.000。

3 讨论

目前已知, MM 患者相关贫血主要表现为正细胞正色素性贫血^[1], 表现在不同 HGB 阶段患者的 MCV、MCH、MCHC 差别不大 ($P > 0.05$)。这种正细胞正色素性贫血形成原因往往与骨髓浸润性贫血以及促红细胞生成素产生减少所致贫血有关。RDW 是反映红细胞体积大小的异质性参数, 有助于对贫血疾病



A: MM 初发患者的 RDW 与 HGB 的相关性; B: MM 初发患者的 CysC 与 HGB 的相关性。

图 1 MM 初发患者的 RDW 与 HGB、CysC 与 HGB 的相关性

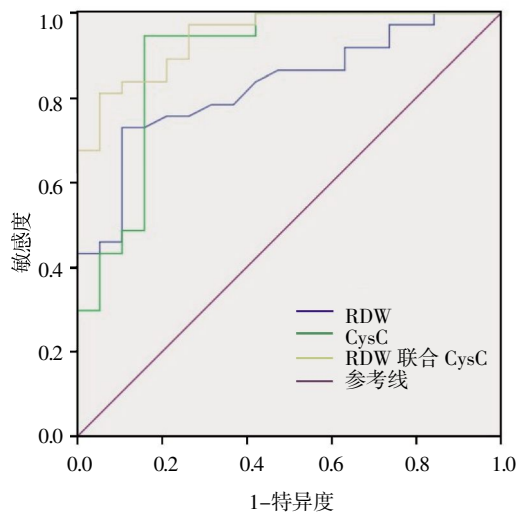


图2 RDW和CysC的ROC曲线。

的辅助诊断和治疗观察。贫血明显患者(A组和B组)的RDW与贫血不明显患者(C组)相比差异有统计学意义($P < 0.01$ 或 $P < 0.001$),其原因可能是红细胞表面因异常球蛋白包裹导致表面负电荷排斥力下降而逐渐发生聚集、破坏等,最终加速贫血进行。

CysC作为一种广泛存在的低分子量蛋白质^[2],由体内有核细胞生成,其产生速率恒定。有文献证实,CysC可以反映MM患者的病情变化,作为一种内源性标记物其较血清肌酐能更早期准确地监测肾功能损害情况^[3-5],某种程度上也能反映患者机体的肿瘤负荷、与溶骨性病变进展密切相关^[6]。资料显示贫血明显患者(A组和B组)的CysC明显高于贫血不明显患者(C组),充分证实贫血的轻重程度成为影响病情预后的危险因素。推测原因:已知HGB与肿瘤细胞存在明显负相关关系,并能反映骨髓瘤细胞的骨髓浸润程度;现有资料证实MM合并肾损害的首发症状均有明显贫血现象^[7],这应与明显肾损害患者促红细胞生成素的能力大幅降低有关。目前有研究报道,血清中含高水平CysC的患者较低水平者生存期明显缩短^[8],但是联合应用RDW、CysC观测患者贫血情况的研究未见报道。

以56例MM初发患者资料为研究背景,其直线相关分析显示RDW、CysC与HGB的水平呈负相关关系,联合应用RDW和CysC能更好、更明确地应用临床诊治工作。经过计算和比较,A组及B组的MM初发患者的RDW、CysC的阳性检出率明显高于C组,进一步提示贫血明显的MM有病情加重的趋势。然而在贫血明显的两组之间,RDW、CysC的值比较及异常检出率比较均无统计学差异($P >$

0.05)。分析原因可能由于贫血恶化时的RDW变化不明显,其不属于灵敏指标有关;CysC能敏感地反映早期患者肾脏功能受损的情况,而在肾功能受损终末期则缺乏良好表现^[9]。

综上所述,MM患者的明显贫血改变与RDW、CysC的升高有关,通过拟合ROC综合判断RDW、CysC对贫血明显患者的评估价值。SPSS软件的ROC曲线模型能建立单因素(如RDW或CysC)和多因素(如RDW联合CysC)分析。刘润幸^[10]认为多因素的ROC曲线既能消除干扰成分的影响,又能提高诊断效能。通过该曲线模型可以设置合理的诊断介入点,更能符合临床诊疗的实际需要。而双因素下(RDW联合CysC)的AUC为0.946,效果满意,能为研究MM患者相关贫血机制提供重要的临床依据。

[参考文献]

- [1] 李文克,李文倩,冯建明,等. 多发性骨髓瘤不同分期C-反应蛋白、血红蛋白、红细胞沉降率检测的临床意义[J]. 白血病·淋巴瘤,2012,21(3):167-170
- [2] 陆黎,邹君杰,章希炜. 胱抑素C水平与下肢静脉性溃疡发生的相关性研究[J]. 南京医科大学学报:自然科学版,2012,32(7):960-964
- [3] Ahlstrom A, Tallgren M, Peltonen S, et al. Evolution and predictive power of serum cystatin C in acute renal failure [J]. Clin Nephrol, 2004, 62(5):344-350
- [4] Stevens LA, Coresh J, Schmid CH, et al. Estimating GFR using serum cystatin C alone and in combination with serum creatinine: a pooled analysis of 3,418 individuals with CKD [J]. Am J kidney Dis, 2008, 51(3):395-406
- [5] 洪泽,孙兴珍. 血清胱抑素C和尿转铁蛋白在过敏性紫癜患儿早期肾损伤的诊断 [J]. 南京医科大学学报:自然科学版,2011,31(1):76-77,85
- [6] 肖蓉. 多发性骨髓瘤患者血清胱抑素C水平测定[J]. 华西医学,2012,27(2):44-46
- [7] 王成玉,王涵,廖蕴华,等. 多发性骨髓瘤合并肾损害患者的临床特征及相关危险因素分析[J]. 中国全科医学, 2011, 14(28):3235-3237
- [8] Holger N, Christian L, Stefan HR et al. Prognostic significance of serum cystatin C in multiple myeloma [J]. Int J Hematol 2012, 95(2):545-550
- [9] 钱瑛,陈文,吴国荣,等. 血清胱抑素C、血清肌酐在多发性骨髓瘤肾损害中的效能比较[J]. 中国实验诊断学, 2012, 16(1):129-130
- [10] 刘润幸. 使用SPSS作多变量观察值的ROC曲线分析 [J]. 中国公共卫生, 2003, 19(9):1151-1152

[收稿日期] 2012-09-07