

新诊断多发性骨髓瘤患者的凝血指标与 M 蛋白及预后的相关性

丰攀^{1,2} 谭香玉² 闫琼² 袁国林²

¹ 武汉科技大学医学部医学院, 湖北武汉 430081; ² 湖北文理学院附属襄阳市中心医院血液科, 湖北襄阳 441021

摘要 目的: 探讨新诊断多发性骨髓瘤(NDMM)患者凝血指标与 M 蛋白类型及其定量关系, 以及凝血指标与预后的相关性。方法: 回顾性分析 157 例 NDMM 患者的临床资料。根据患者存活状况分为生存组(100 例)和死亡组(57 例)。收集患者的凝血酶原时间(PT)、活化部分凝血活酶时间(APTT)、凝血酶时间(TT)、纤维蛋白原(FIB)、D-二聚体(D-D)和 M 蛋白类型及定量检测结果, 分析凝血指标变化与 M 蛋白类型及定量的相关性, 以及凝血指标对患者预后的影响。结果: PT、APTT、TT 与 M 蛋白定量呈正相关, FIB 与 M 蛋白定量呈负相关; IgA 型的 PT、APTT 中位值分别为 13.30 s、34.60 s, 明显高于其余类型(P 均 < 0.05); IgG 型的 TT 中位值为 19.20 s, 明显高于其余类型(P 均 < 0.05)。分析凝血指标与患者预后的相关性发现, 生存组 FIB 水平低于死亡组, FIB 的中位值分别为 2.75 g/L 和 3.31 g/L($P = 0.014$); 生存组 D-D 水平低于死亡组, D-D 的中位值分别为 0.42 mg/L 和 1.20 mg/L($P < 0.001$)。多因素分析结果显示, D-D 水平是影响 NDMM 患者预后的独立危险因素。生存分析显示, D-D 水平异常升高患者的总生存期和无进展生存期短于 D-D 水平正常的患者(P 均 < 0.05)。结论: NDMM 患者的凝血功能与 M 蛋白定量及类型相关, FIB 和 D-D 水平与患者预后相关, 其中 D-D 是 NDMM 患者预后的独立危险因素。D-D 水平高的 NDMM 患者总生存期和无进展生存期较短。凝血功能可作为预测预后的重要指标。

关键词 多发性骨髓瘤; 凝血指标; M 蛋白; 预后

中图分类号 R551.3

文献标识码 A

DOI 10.11768/nkjwzzzz20250209

Correlation between coagulation indexes and M protein and prognosis in patients with newly diagnosed multiple myeloma

FENG Pan^{1,2}, TAN Xiang-yu², YAN Qiong², YUAN Guo-lin². ¹ School of Medicine, Wuhan University of Science and Technology, Hubei Wuhan 430081, China; ² Department of Hematology, Xiangyang Central Hospital, Affiliated Hospital of Hubei University of Arts and Science, Hubei Xiangyang 441021, China

Corresponding author: YUAN Guo-lin, E-mail: yuanguo1973@163.com

Abstract Objective: To investigate the relationship between coagulation indexes and M-protein typing quantification in newly diagnosed multiple myeloma (NDMM) patients, as well as to assess the correlation between coagulation indexes and prognosis. Methods: Retrospective analysis was performed on the clinical data of 157 cases of NDMM. Patients were followed up for 24 months, with 100 survivors categorized as survival group and 57 deceased patients as the death group. The coagulation indicators, including prothrombin time (PT), activated partial thromboplastin time (APTT), thrombin time (TT), fibrinogen (FIB), D-Dimer (D-D), along with M protein type and quantity, were tested. The correlation between changes in coagulation indexes and M-protein type and quantity was analyzed, along with the impact of coagulation indexes on patients' prognosis. Results: PT, APTT, and TT were positively correlated with M protein quantity, while FIB was negatively correlated with M protein quantity. The median values of PT and APTT in the IgA type were 13.30 s and 34.60 s, respectively, both significantly higher than other types (all $P < 0.05$). The median TT value in the IgG type was 19.20 s, which was significantly higher than that of the other types (all $P < 0.05$). Analysis of the correlation between coagulation indexes and patient prognosis revealed that, the survival group had significantly lower fibrinogen level than that of the death group, with the median level of fibrinogen being 2.75 g/L and 3.31 g/L respectively ($P = 0.014$). The D-D level in the survival group was lower than that in the death group, with median D-D values of 0.42 mg/L and 1.20 mg/L respectively ($P < 0.001$). The multivariate analysis demonstrated that the level of D-D was an independent risk factor affecting the prognosis of NDMM patients. Survival analysis showed that both progression-free survival and overall survival time were shorter in patients with

elevated D-D levels than in those with normal D-D levels ($P < 0.05$). Conclusion: In NDMM patients, coagulation function is highly correlated with M-protein quantity and type. Fibrinogen and D-D are associated with patient prognosis, with D-D being an independent prognostic factor for NDMM patients. NDMM patients with high D-D levels have shorter overall survival and progression-free survival. Coagulation function testing can server as important indicators for prognostic prediction.

Key words Multiple myeloma; Coagulation indexes; M protein; Prognosis

多发性骨髓瘤 (multiple myeloma, MM) 是一种浆细胞异常增生的恶性肿瘤, 占血液恶性肿瘤的 10%^[1]。MM 是一种异质性疾病, 患者生存时间从几个月到几十年不等^[2], 典型的临床特征是高钙血症、肾损伤、贫血和多发骨质破坏, 其症状是由于恶性浆细胞对骨髓的浸润及髓外侵犯, 以及 M 蛋白对多个器官产生的广泛影响所致^[3]。MM 中位诊断年龄为 59 岁, 中位生存期是 3~4 年左右^[4, 5]。凝血功能异常严重影响 MM 患者的健康和生活质量, 大多数癌症患者易处于高凝状态, 而且 MM 患者并发出血和血栓风险都较高^[6~8]。凝血功能的评估对 MM 患者的预后和疾病进展有一定的预测意义^[9, 10]。本文回顾性分析新诊断多发性骨髓瘤 (newly diagnosed multiple myeloma, NDMM) 患者的凝血指标与 M 蛋白分型及其定量的关系, 探讨凝血指标与患者预后的相关性, 为评估疾病严重程度和预后提供参考依据。

资料与方法

1. 研究对象: 收集 2016 年 1 月至 2021 年 12 月襄阳市中心医院血液内科收治的 NDMM 患者。所有患者均按照国际骨髓瘤工作组 (international myeloma working group, IMWG)^[11] MM 的定义进行诊断, 随访 24 个月。纳入标准: ①符合 MM 相关诊断标准, 均为初次确诊; ②年龄 ≥ 18 岁; ③患者均具有正常语言沟通能力, 同时可配合完成相关调查。排除标准: ①既往有静脉血栓栓塞病史、出血性疾病史、或血小板减少病史; ②入组前一个月有使用抗凝药物或手术史; ③合并其他恶性肿瘤; ④既往有肝病史。本研究经医院伦理委员会批准 (2024-062), 患者或家属知情并签署同意书。

2. 方法: 收集患者的基本临床资料如: 年龄、性别、免疫球蛋白类型、M 蛋白定量、血红蛋白 (hemoglobin, Hb)、 β_2 微球蛋白 (beta 2 -microglobulin, β_2 -MG)、白蛋白 (albumin, ALB)、乳酸脱氢酶 (lactic dehydrogenase, LDH)、血肌酐 (serum creatinine, SCr); 凝血指标如: 凝血酶原时间 (prothrombin time, PT)、活化部分凝血活酶时间 (activated partial throm-

boplastin time, APTT)、凝血酶时间 (thrombin time, TT)、纤维蛋白原 (fibrinogen, FIB)、D-二聚体 (D-Dimer, D-D)。

3. 分组及定义: 通过查阅患者住院及门诊病历记录及通讯等方式进行随访, 所有患者追踪至失访、随访截止时间或死亡。无进展生存期 (progression-free survival, PFS) 定义为从诊断到疾病进展或死亡的时间, 总生存期 (overall survival, OS) 定义为从诊断到任何原因死亡的时间或最后一次随访日期。随访 24 个月, 随访截止时间为 2024 年 1 月。存活患者纳入生存组, 死亡患者纳入死亡组。

4. 统计学分析: 采用 SPSS 27.0 统计学软件进行分析, 符合正态分布的计量资料以 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 组间比较进行 t 检验。偏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, 3 组间及以上采用 Kruskal-Wallis H 检验。计数资料之间的比较采用卡方检验。正态分布连续性变量使用 Pearson 相关性分析, 非正态分布连续变量使用 Spearman 相关性分析凝血指标与患者 M 蛋白定量的相关性; 采用 Logistic 回归法分析影响 MM 患者预后的因素。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结果

1. 临床指标与 NDMM 患者预后的关系: 本研究共纳入 157 例患者, 根据患者生存情况为死亡组 (57 例) 与生存组 (100 例)。对 2 组患者年龄、性别、分期、M 蛋白亚型、血红蛋白等其他临床指标进行单因素分析, 结果显示, 生存时间少于 24 个月的患者乳酸脱氢酶和 β_2 -微球蛋白水平较高, 但差异无统计学意义。生存组与死亡组 M 蛋白类型见表 1。

2. NDMM 患者凝血指标与 M 蛋白定量的关系: Spearman 相关性分析结果显示 PT、APTT、TT 与 M 蛋白定量呈正相关, FIB 与 M 蛋白定量呈负相关 (P 均 < 0.05), 见表 2。

3. NDMM 患者凝血指标与 M 蛋白类型的关系: 对 157 例 MM 患者的凝血指标与疾病类型的关系进行分析, 结果显示, IgA 型的 PT、APTT 中位值明显高于其余类型, IgG 型的 TT 中位值明显高于其

表 1 临床指标对 NDMM 患者预后的单因素分析

项目	生存组(<i>n</i> = 100)	死亡组(<i>n</i> = 57)	χ^2 值	<i>P</i> 值
年龄(岁, $\bar{x} \pm s$)	60.59 ± 8.18	62.9 ± 10.32	− 1.469	0.145
男性[例(%)]	53(53.00)	28(49.10)	0.219	0.640
DS 分期[例(%)]			3.388	0.184
I 期	13(13.00)	3(5.26)		
II 期	18(18.00)	8(14.04)		
III 期	69(69.00)	46(80.70)		
ISS 分期[例(%)]			3.403	0.182
I 期	14(14.00)	4(7.02)		
II 期	40(40.00)	19(33.33)		
III 期	46(46.00)	34(59.65)		
M 蛋白类型[例(%)]			0.409	0.938
IgG	46(46.00)	24(42.11)		
IgA	27(27.00)	17(29.82)		
轻链	18(18.00)	10(17.54)		
其他	9(9.00)	6(10.53)		
实验室指标[<i>M</i> (<i>P</i> ₂₅ , <i>P</i> ₇₅)]				
Hb[g/L]	87.00(71.25, 111.25)	84.00(69.00, 105.00)	− 1.099	0.272
β ₂ -MG(mg/L)	4.97(3.33, 7.91)	6.40(4.34, 10.30)	− 1.765	0.078
ALB(g/L)	32.80(28.18, 39.98)	32.00(28.30, 37.10)	− 0.301	0.763
LDH(U/L)	179.00(135.00, 241.00)	197.00(161.50, 256.75)	− 1.685	0.092
SCr(μmol/L)	73.10(54.73, 139.75)	80.60(59.20, 123.15)	1.022	0.307
PT(s)	12.75(11.23, 14.78)	13.00(11.40, 14.70)	− 0.546	0.585
APTT(s)	32.75(25.83, 37.98)	32.60(25.15, 38.65)	− 0.453	0.651
FIB(g/L)	2.75(2.10, 3.99)	3.31(2.64, 4.27)	− 2.453	0.014
TT(s)	18.30(16.53, 20.60)	18.40(17.25, 19.70)	− 0.217	0.828
D-D(mg/L)	0.42(0.20, 0.87)	1.20(0.54, 2.55)	− 5.282	< 0.001

注:DS 分期:Durie-Salmon 分期体系; ISS 分期:国际分期体系

表 2 凝血指标与 MM 患者 M 蛋白定量的关系

变量	<i>r</i> 值	<i>P</i> 值
PT	0.262	0.004
APTT	0.217	0.018
TT	0.186	0.042
FIB	− 0.243	0.008
D-D	− 0.104	0.258

余类型(*P* 均 < 0.05),见表 3。

4. 凝血指标与 NDMM 患者预后的关系: 单因素分析结果显示,生存组患者 FIB 和 D-D 水平低于死亡组(*P* 均 < 0.05)。生存组和死亡组 PT、APTT、TT 等凝血指标比较,差异无统计学意义(*P* 均 > 0.05),见表 1。表明高水平的 FIB 和 D-D 可能是 NDMM 患者预后不良的危险因素。多因素分析的结果显示,D-D 水平是影响患者预后的独立危险因素,见表 4。

对不同 FIB 和 D-D 水平的 NDMM 患者生存状况进行分析,结果显示 D-D 水平升高的患者 OS 和

PFS 均短于 D-D 水平正常的患者(*P* 均 < 0.05),见图 1,不同 D-D 水平的患者的中位总生存时间均未达到。异常升高的 D-D 和正常的 D-D 患者的中位 PFS 分别为 13 个月和 22 个月。不同 FIB 水平的患者总生存时间差异不大(*P* = 0.575),见图 2,不同 FIB 水平的患者中位总生存时间均未达到。FIB 水平异常和正常患者的中位 PFS 分别为 13 个月和 19 个月,差异无统计学意义(*P* = 0.166),见图 2。

讨 论

高凝状态是癌症患者常见的血液学改变。作为血液系统第二常见的恶性肿瘤,MM 患者体内异常增多的单克隆免疫球蛋白会导致血液黏度增加,并干扰血小板及凝血因子的功能,扰乱正常凝血机制^[7]。与一般人群相比,MM 患者发生静脉血栓栓塞的风险增加 9 倍^[12]。即使在 MM 早期阶段,克隆性浆细胞负荷相对较低时,患者的血栓栓塞风险就已经增加^[13],这说明骨髓瘤细胞与参与凝血途径

表 3 凝血指标与 M 蛋白分型的关系[$M(P_{25},P_{75})$]

指标	IgG 型	IgA 型	轻链型	其他类型	H 值	P 值
PT(s)	13.05(11.68,14.73)	13.30(12.23,15.68)	12.25(10.70,13.65)	10.90(10.20,12.60)	11.388	0.010
APTT(s)	32.75(25.45,38.75)	34.60(28.13,40.43)	30.75(25.10,36.93)	25.80(19.10,38.60)	7.898	0.048
TT(s)	19.20(16.90,21.25)	18.30(17.60,19.80)	17.85(16.60,20.28)	16.40(15.30,18.30)	11.049	0.011
FIB(s)	2.91(2.32,3.98)	2.77(2.05,3.87)	2.97(2.64,4.68)	3.11(2.50,4.35)	2.734	0.434
D-D(mg/L)	0.65(0.33,1.44)	0.41(0.19,1.14)	0.82(0.43,2.13)	0.34(0.13,1.01)	6.582	0.086

注:凝血指标与 M 蛋白分型的多重比较未调整 P 值

表 4 影响 NDMM 患者预后的多因素分析

指标	β 值	SE 值	Wald 值	P 值	Exp(B)	95% CI
β_2 -MG	0.011	0.012	0.753	0.386	1.011	0.987 ~ 1.035
LDH	0.003	0.001	3.686	0.055	1.003	1.000 ~ 1.005
FIB	0.002	0.070	0.001	0.977	1.002	0.874 ~ 1.149
D-D	0.121	0.049	6.014	0.014	1.129	1.025 ~ 1.244

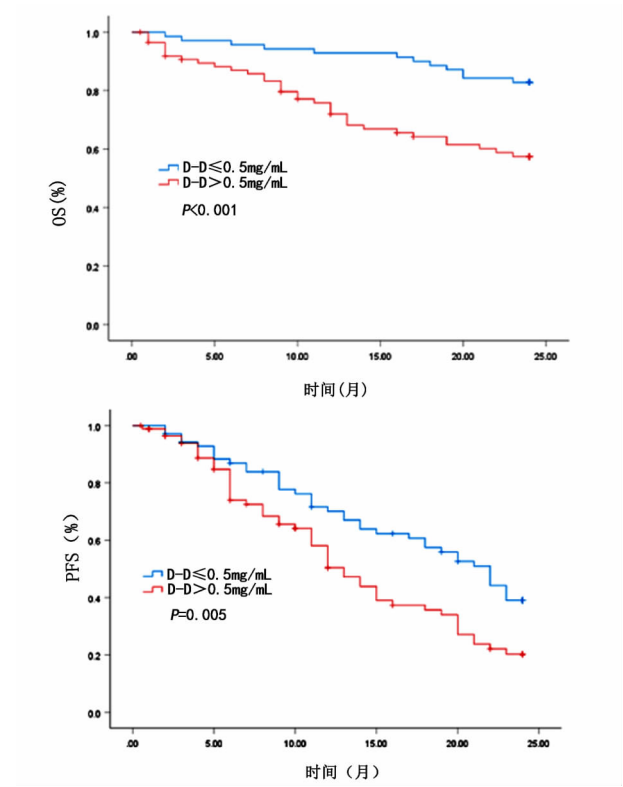


图 1 不同 D-D 水平的 NDMM 患者的 OS 和 PFS 曲线

的各种分子在疾病早期就已经相互影响。MM 患者的出血倾向可由多种原因引起,包括 M 蛋白与凝血级联反应中的凝血因子相互作用导致的纤维蛋白原功能异常,M 蛋白引发的血小板功能失调,血小板存活时间缩短,以及血管内皮的损伤^[7, 14, 15]。

目前国内外 MM 的诊断标准中均将 M 蛋白定量及骨髓细胞数作为重要的指标,然而有作者认为检测 M 蛋白定量能够更好的监测 MM 患者疾病进展和评估药物治疗^[16]。本研究发现在 MM 患者中,PT、APTT、TT 与 M 蛋白定量成正相关,而 FIB 与 M

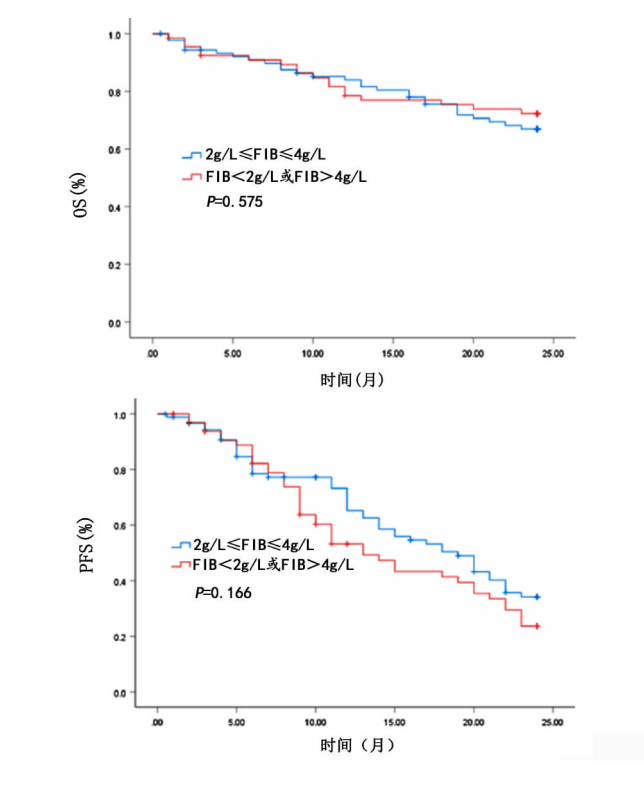


图 2 不同 FIB 水平的 NDMM 患者的 OS 和 PFS 曲线

蛋白定量呈负相关。有研究指出骨髓瘤细胞产生的 M 蛋白可刺激机体产生抗磷脂抗体,而 APTT、PT 的检测依赖磷脂,其延长可能与抗磷脂抗体的产生有关^[17]。朱晖等^[18]研究发现 PT、APTT、TT、FIB 值与 M 蛋白含量相关,这与本研究结果相似。通过对凝血指标与 M 蛋白类型进行分析发现,IgA 型的 PT、APTT 明显高于其余类型;IgG 型的 TT 明显高于其余类型,这表明在 MM 患者中,IgA、IgG 型更容易造成凝血功能紊乱,这与 Crowley 等^[19]研究结果一致。张荣娟等^[20]研究表明 IgA 及 IgG 免疫球蛋白极易

与凝血因子结合,IgG 可干扰血小板聚集,从而干扰凝血过程。有研究表明,D-D 水平异常升高与骨髓瘤患者静脉血栓风险增加相关^[21],FIB 升高可能与肿瘤细胞产生的癌促凝物质相关,这种物质可以直接激活 FIB 而不依赖凝血因子Ⅶ,且常提示患者预后不良^[22]。本研究单因素分析结果显示,较低水平的 D-D 和 FIB 与 NDMM 患者较长的生存期相关。生存组和死亡组 PT、APTT、TT 等凝血指标比较,差异无统计学意义。进一步多因素分析表明,D-D 水平是影响 NDMM 患者预后的独立危险因素。生存分析结果显示,D-D 水平异常升高不仅与静脉血栓风险增加有关,还与 NDMM 患者较短的 OS 和 PFS 相关,预示着 NDMM 患者生存预期较差。李青芬等^[23]研究表明,APTT、PT、FIB 及 ALB 是影响 MM 患者预后的因素,其中 FIB 为独立预后因素。由于 MM 患者的预后差异较大,确定 MM 的预后因素对预测疾病预后和制定治疗方案至关重要^[24]。因此,检测 D-D 水平有助于监测癌症患者疾病的复发和进展,从而优化个体化治疗方案^[25]。此外,本研究也提示凝血指标(如 APTT、PT、TT、FIB)与 M 蛋白之间存在潜在关联,尤其是 PT、APTT 和 TT 延长的患者常伴有更高的 M 蛋白水平。张荣娟等^[20]表明在 MM 中,异常增高的球蛋白与凝血因子结合,从而使 PT 延长。王晓雪等^[5]指出,PT 及 APTT 延长的患者 M 蛋白水平较高,预后更差,这与本研究结果一致,提示凝血指标在 NDMM 预后评估中的作用可能具有复杂性和多样性。

综上所述,在不同类型的 MM 中,IgG 型和 IgA 型 MM 更倾向于影响凝血系统,这表明 M 蛋白定量及分型对凝血功能有显著影响。因此,凝血指标的分析对评估患者预后发挥着重要作用,为及时采取正确的临床策略和干预措施提供了依据。

参考文献

- Xu YL,Zhao WH,Tang ZY,et al. Guillain-Barré syndrome in a patient with multiple myeloma after bortezomib therapy: A case report [J]. World J Clin Cases,2019,7(18):2905-2909.
- Radocha J,van de Donk N,Weisel K. Monoclonal antibodies and antibody drug conjugates in multiple myeloma [J]. Cancers Basel,2021,13(7):1571.
- Zhou X,He R,Hu WX,et al. Targeting myeloma metabolism: how abnormal metabolism contributes to multiple myeloma progression and resistance to proteasome inhibitors [J]. Neoplasia,2024,50:100974.
- 严毅进,韩红,方煌. 多发性骨髓瘤对蛋白酶体抑制剂耐药机制及研究进展 [J]. 内科急危重症杂志,2023,29(5):413-416.
- 王晓雪,张贺洋,潘登,等. 初诊多发性骨髓瘤患者凝血指标的变化及意义 [J]. 中国全科医学,2014,17(15):1773-1775.
- 贺冠强,郭敏,索晓慧,等. lncRNA TUG1 和 PCAT-1 表达水平与多发性骨髓瘤预后的关系及其诊断价值分析 [J]. 国际检验医学杂志,2021,42(2):171-176.
- Coppola A,Tufano A,Di Capua M,et al. Bleeding and thrombosis in multiple myeloma and related plasma cell disorders [J]. Semin Thromb Hemost,2011,37(8):929-945.
- 罗广立,赵晓红,康亚伟. 硼替佐米与沙利度胺方案治疗多发性骨髓瘤的临床疗效及对凝血功能的影响 [J]. 癌症进展,2019,17(7):834-836.
- Tandon N,Rajkumar SV,LaPlant B,et al. Clinical utility of the revised international staging system in unselected patients with newly diagnosed and relapsed multiple myeloma [J]. Blood Cancer J,2017,7(2):e528.
- 徐安洁,沈辉,刘莉,等. 多种治疗对多发性骨髓瘤患者凝血功能的影响 [J]. 武汉大学学报(医学版),2021,42(1):78-82.
- Rajkumar SV,Dimopoulos MA,Palumbo A,et al. International myeloma working group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma [J]. Lancet Oncol,2014,15(12):e538-e548.
- Kristinsson SY,Pfeiffer RM,Björkholm M,et al. Arterial and venous thrombosis in monoclonal gammopathy of undetermined significance and multiple myeloma: a population-based study [J]. Blood,2010,115(24):4991-4998.
- Sanfilippo KM,Luo S,Wang TF,et al. Predicting venous thromboembolism in multiple myeloma: development and validation of the IM-PEDE VTE score [J]. Am J Hematol,2019,94(11):1176-1184.
- Kulkarni A,Bazou D,Santos-Martinez MJ. Bleeding and thrombosis in multiple myeloma: platelets as key players during cell interactions and potential use as drug delivery systems [J]. Int J Mol Sci,2023,24(21):15855.
- Rahman S,Veeraballi S,Chan KH,et al. Bleeding diathesis in multiple myeloma: a rare presentation of a dreadful emergency with management nightmare [J]. Cureus,2021,13(3):e13990.
- 张家红,夏楠,王金行. 多发性骨髓瘤患者 M 蛋白标记的临床意义 [J]. 现代肿瘤医学,2021,29(13):2325-2328.
- 夏艳艳,陈菲,朱宏,等. 多发性骨髓瘤患者凝血指标水平的变化及意义 [J]. 临床检验杂志,2023,41(6):428-431.
- 朱晖,廖亚云. 多发性骨髓瘤患者凝血指标变化及其与血清球蛋白的相关性 [J]. 贵州医药,2024,48(2):214-215.
- Crowley MP,Quinn S,Coleman E,et al. Differing coagulation profiles of patients with monoclonal gammopathy of undetermined significance and multiple myeloma [J]. J Thromb Thrombolysis,2015,39(2):245-249.
- 张荣娟,韩凝,王丽红,等. 不同类型多发性骨髓瘤患者的凝血异常分析及其与血清球蛋白的相关性 [J]. 中国现代医学杂志,2018,28(21):58-62.
- Sanfilippo KM,Fiala MA,Feinberg D,et al. D-dimer predicts venous thromboembolism in multiple myeloma: a nested case-control study [J]. Res Pract Thromb Haemost,2023,7(8):102235.
- 翟红,赵国江,邹兴立,等. 纤维蛋白原与多发性骨髓瘤患者预后的关系 [J]. 川北医学院学报,2019,34(3):367-370.
- 李青芬,张启科,魏小芳,等. 多发性骨髓瘤患者凝血指标水平及预后意义 [J]. 中国实验血液学杂志,2021,29(3):791-796.
- Bai H,Zhu Y,Xu P,et al. PLP2 expression as a prognostic and therapeutic indicator in high-risk multiple myeloma [J]. Biomed Res Int,2020,2020:4286101.
- Siddiqui NA,Malik M,Wijeratne Fernando R,et al. D-Dimer: a potential solution to problems of cancer screening surveillance and prognosis assessment [J]. Cureus,2021,13(5):e15064.

(2024-09-11 收稿 2024-11-15 修回)