

· 论 著 · DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2018.12.028

多发性骨髓瘤血液透析患者的临床特征与生存状况研究

吴桂明, 刘 林, 王晓红, 郭明明

(四川省达州市中心医院肾病内科 635000)

摘要:目的 探讨多发性骨髓瘤血液透析患者的临床特征与生存状况。方法 选取 2012 年 1 月至 2017 年 1 月在该院进行首次血液透析的 64 例多发性骨髓瘤患者作为观察组,以首次进行血液透析的非多发性骨髓瘤患者 128 例作为对照组,以年龄、血管通路、首次透析时间进行匹配筛选。收集多发性骨髓瘤患者的临床资料,包括确诊为多发性骨髓瘤至首次血液透析的时间、异常免疫球蛋白分型、国际分期系统(ISS)分期、化疗方案及化疗疗效;收集多发性骨髓瘤与非多发性骨髓瘤患者首次透析时的年龄、性别、血管通路、实验室检查指标、合并基础疾病及肾小球滤过率。比较两组患者的临床资料、生存状况,比较多发性骨髓瘤患者化疗疗效,采用多因素 Cox 比例风险回归模型对多发性骨髓瘤血液透析患者的生存状况危险因素进行分析。结果 多发性骨髓瘤行血液透析患者与非多发性骨髓瘤行血液透析患者比较,血红蛋白水平较低,血钙水平较高,血小板水平较低,合并糖尿病病史患者例数较少。截止随访终止时,观察组患者生存率为 34.4%,病死率为 65.6%,转肾移植率为 0.0%;对照组患者生存率为 71.1%,病死率为 28.9%,转肾移植率为 6.3%。经 Kaplan-Meier 法比较两组患者的累积生存率差异有统计学意义($P < 0.01$)。多发性骨髓瘤患者中位生存时间为 218 d,其中化疗后完全缓解患者中位生存时间为 1 253 d,部分缓解患者中位生存时间为 473 d,未达部分缓解患者中位生存时间为 112 d;经 Kaplan-Meier 法比较不同化疗疗效患者之间累积生存率差异有统计学意义($P < 0.01$)。多因素 Cox 比例风险回归模型分析结果显示,年龄大于或等于 65 岁、血管通路为导管、血小板低于 $100 \times 10^9/L$ 、清蛋白低于 30 g/L、化疗疗效为未达部分缓解是影响多发性骨髓瘤血液透析患者生存状况的危险因素。结论 多发性骨髓瘤行血液透析患者血红蛋白水平较低,血钙水平较高,血小板水平较低,合并糖尿病病史患者例数较少,合并肺部感染较多。

关键词:多发性骨髓瘤; 血液透析; 临床特征; 生存状况

中图分类号:R733.3

文献标志码:A

文章编号:1672-9455(2018)12-1792-04

Study on the clinical characteristics and survival of hemodialysis patients with multiple myeloma

WU Guiming, LIU Lin, WANG Xiaohong, GUO Mingming

(Department of Nephrology, Dazhou Center Hospital, Dazhou, Sichuan 635000, China)

Abstract: Objective To investigate the clinical characteristics and survival status of hemodialysis patients with multiple myeloma. **Methods** A total of 64 cases multiple myeloma who came to the hospital for the first time on hemodialysis from January 2012 to January 2017 was taken as the observation group, 128 cases of non multiple myeloma who underwent the hemodialysis for the first time in the hospital were taken as the control group, the patients were matched and selected by age, vascular access, first dialysis time. The clinical data of patients with multiple myeloma were collected, including the diagnosis of multiple myeloma to the first hemodialysis time, abnormal immunoglobulin type, international staging system (ISS) staging, chemotherapy plan, chemotherapy efficacy; the age, gender, vascular access, laboratory examinations, complicated basic diseases and glomerular filtration rate at the first dialysis in patients with multiple myeloma and non multiple myeloma were collected. The clinical data and survival status between the two groups were compared, and the chemotherapy effect of multiple myeloma patients was compared. The risk factors of the survival status of the patients with multiple myeloma were analyzed by the multiple factor Cox proportional risk regression model. **Results** Compared with non multiple myeloma patients, hemodialysis patients with multiple myeloma had lower hemoglobin level, higher blood calcium level, lower platelet level, and fewer cases with diabetes history. At the end of the follow-up, the survival rate of the patients in the observation group was 34.4%, the mortality rate was 65.6%, and the rate of renal transplantation was 0.0%; the survival rate of the control group was 71.1%, the mortality rate was 28.9%, and the rate of renal transplantation was 6.3%. The cumulative survival rate between the two groups was statistically significant by Kaplan-Meier ($P < 0.01$). The median survival

time of the patients with multiple myeloma was 218 d, of which the median survival time of the patients with complete remission after chemotherapy was 1 253 d, the median survival time of patients with partial remission was 473 d, the median survival time of patients without partial remission was 112 d, the cumulative survival rate of patients with different chemotherapy effects was statistically significant by Kaplan-Meier ($P < 0.01$). The results of multiple factor Cox proportional risk regression model showed that patients greater than or equal to 65 years old, vascular access as the catheter, the platelet $< 100 \times 10^9/L$, albumin level $< 30 g/L$, chemotherapy not reaching partial remission were risk factors for survival in hemodialysis patients with multiple myeloma. **Conclusion** The hemoglobin level of the hemodialysis patients with multiple myeloma is low, the level of blood calcium is higher, the level of platelet is low, the number of patients with diabetes history is less, but complicated the pulmonary infection occurred more. Patients greater than or equal to 65 years old, vascular access as the catheter, the platelet $< 100 \times 10^9/L$, albumin level $< 30 g/L$, chemotherapy not reaching partial remission are risk factors for survival in hemodialysis patients with multiple myeloma.

Key words: multiple myeloma; hemodialysis; clinical characteristics; survival condition

多发性骨髓瘤(MM)为起源于骨髓浆细胞的单克隆 B 细胞增生引起的恶性疾病,临床表现为贫血、肾功能损伤、反复感染、骨痛等,其发生率约占血液恶性肿瘤的 10%,并呈逐渐上升趋势^[1]。MM 会产生大量单克隆免疫球蛋白,能够引发肾小球、肾小管、间质损伤,肾脏损伤是其最严重、最常见的并发症之一^[2]。多发性骨髓瘤肾病最常见的病理类型为管型肾病,其他包括淀粉样变、轻链沉积病等,发展为终末期肾病需血液透析治疗^[3]。因为需要血液透析的患者中原发性疾病为 MM 的相对较少,因而其临床特征及生存状况相关研究较少^[4]。本研究旨在对 MM 血液透析患者的临床特征及生存状况进行研究,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2012 年 1 月至 2017 年 1 月在本医院进行首次血液透析的 64 例 MM 患者作为观察组,均符合美国国立综合癌症网络(NCCN)指南中的诊断标准^[5]。另以首次进行血液透析的 128 例非 MM 患者作为对照组,以年龄、血管通路、首次透析时间进行匹配筛选。排除曾经进行腹膜透析或肾脏移植的患者,排除年龄小于 18 岁的患者。

1.2 方法 收集 MM 患者的临床资料,包括确诊 MM 至首次血液透析的时间(TDD),根据异常免疫球蛋白分型:轻链型与非轻链型、国际分期系统(ISS)分期、化疗方案、化疗疗效;收集 MM 与非 MM 患者首次透析时的年龄、性别、血管通路、实验室检查指标、合并基础疾病及肾小球滤过率(eGFR)等资料。化疗疗效按照 NCCN 指南分为完全缓解(CR)、部分缓解(PR)和未达 PR。所有患者通过医院透析随访与电话随访相结合的方式随访,随访由首次血液透析至肾移植、腹膜透析、研究终止时间(2017 年 1 月)或死亡时止,随访时间 254~1 127 d,中位随访时间 502 d。

1.3 统计学处理 采用 SPSS17.0 软件进行数据分析,两组临床资料比较采用 χ^2 检验,生存状况分析采用 Kaplan-Meier 法,两组间生存率及 MM 化疗

疗效分析采用 Log-rank χ^2 检验,MM 血液透析患者生存状况危险因素分析采用 Cox 比例风险回归模型。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 MM 患者血液透析时的临床资料分布 见表 1。

表 1 64 例 MM 患者血液透析时的临床资料分布

项目	n	百分比(%)
TDD		
0 d	45	70.3
>0 d 至 1 年	11	17.2
>1 年	8	12.5
分型		
轻链型	36	56.2
非轻链型	28	43.8
ISS 分期		
Ⅱ 期	6	9.4
Ⅲ 期	58	90.6
化疗方案		
硼替佐米	35	54.7
其他	29	45.3
化疗疗效		
CR	15	23.4
PR	11	17.2
未达 PR	38	59.4

2.2 两组血液透析患者一般资料比较 见表 2。经比较,两组血液透析患者血红蛋白、血钙、血小板、糖尿病史、合并肺部感染例数比较,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。

2.3 两组患者生存状况比较 截止随访终止时,观察组患者生存率为 34.4%(22/64),病死率为 65.6%(42/64),转肾移植率为 0.0%;对照组患者生存率为 71.1%(91/128),病死率为 28.9%(37/128),转肾移植率为 6.2%(8/128),经 Kaplan-Meier 法比较,两组患者累积生存率差异有统计学意义($P < 0.05$)。MM 患者中位生存时间为 218 d,其中化疗后 CR 患者中位生存时间为 1 253 d,PR 患者中位生存时间为 473 d,未达 PR 患者中位生存时间为 112 d,经 Kaplan-Meier 法比较,不同化疗疗效患者之间累积生存率差异有统

计学意义($P < 0.01$)。

表 2 两组血液透析患者一般资料比较(n)

组别	n	年龄(岁)		性别		血管通路		血红蛋白(g/L)		血钙(mmol/L)		血小板($\times 10^9/L$)	
		≥ 65	< 65	男	女	内瘘	导管	≥ 90	< 90	≥ 2.75	< 2.75	≥ 100	< 100
观察组	64	37	27	40	24	6	58	18	46	12	52	35	29
对照组	128	76	52	85	43	15	113	79	49	7	121	118	10
χ^2		0.043		0.285		0.239		19.162		8.397		36.875	
P		0.836		0.593		0.625		0.000		0.004		0.000	

组别	n	糖尿病史		高血压史		合并脑血管疾病		合并冠心病		合并肺部感染		eGFR[mL/(min \cdot 1.73 m 2)]	
		有	无	有	无	有	无	有	无	有	无	≤ 15	> 15
观察组	64	6	58	33	31	2	62	3	61	19	45	55	9
对照组	128	39	89	70	58	10	118	2	126	6	122	114	14
χ^2		10.524		0.167		1.592		1.634		23.423		0.393	
P		0.001		0.683		0.207		0.201		0.000		0.591	

表 3 MM 行血液透析患者生存状况危险因素分析

危险因素	相关系数	标准误	χ^2	P	RR	95%CI
年龄 ≥ 65 岁	1.249	0.317	15.516	0.000	3.487	1.873~6.492
血管通路为导管	0.885	0.388	5.196	0.023	2.422	1.132~5.182
血小板 $< 100 \times 10^9/L$	0.584	0.182	10.245	0.001	1.793	1.254~2.564
清蛋白 < 30 g/L	0.881	0.318	7.696	0.006	2.413	1.295~4.496
化疗疗效为未达 PR	0.739	0.100	55.050	0.000	2.093	1.722~2.544

2.4 MM 行血液透析患者生存状况危险因素分析
见表 3。将年龄、性别、血管通路、血红蛋白、血钙、血小板、清蛋白、糖尿病史、高血压史、合并脑血管疾病、合并冠心病、合并肺部感染、肾小球滤过率、ISS 分期、TDD、异常免疫球蛋白分型、化疗方案、化疗疗效纳入 MM 血液透析患者的单因素分析,结果显示,年龄、血管通路、血小板、清蛋白、化疗疗效对 MM 行血液透析患者生存状况的影响,差异有统计学意义($P < 0.05$)。将有统计学差异的因素进行生存状况危险因素 Cox 比例风险回归模型分析,结果显示,年龄 ≥ 65 岁、血管通路为导管、血小板 $< 100 \times 10^9/L$ 、清蛋白 < 30 g/L、化疗疗效为未达 PR 是影响 MM 行血液透析患者生存状况的危险因素。

3 讨 论

MM 又称为浆细胞骨髓瘤,多发生于中老年人,我国发生率约 1/100 000,占血液系统恶性肿瘤的 10%左右^[6]。MM 发病隐匿,临床特点为恶性骨髓浆细胞过度增生,产生大量单克隆免疫球蛋白,导致骨痛、贫血、免疫功能异常、高钙血症、肾损伤等一系列问题^[7]。据报道,新诊断的 MM 患者中 20%~50% 合并不同程度的肾损伤,有些患者去除肾损伤的诱因,如化疗药物、脱水、引发肾毒性的药物等后肾功能可能会有一定程度改善,进而避免血液透析^[8]。但是仍有许多患者发生严重肾损伤,必须进行血液透析治疗。因为 MM 需要血液透析的患者相对较少,其临床

特征及生存状况相关研究较少。本研究旨在对 MM 血液透析患者的临床特征与生存状况进行研究。

MM 行血液透析患者与非 MM 行血液透析患者比较,血红蛋白水平较低,血钙水平较高,血小板水平较低,合并糖尿病史患者例数较少,合并肺部感染患者例数较多。目前对于 MM 患者是否应该试试肾移植仍存在很大争议,因为肾移植手术很可能会发生感染,且需要使用免疫抑制剂防止发生排异反应,这对于 MM 患者而言会加快疾病的发展进程^[9]。但是仍有研究报道,给 CR 患者实施肾移植手术,肾移植后 MM 患者中位生存时间为 9.6 年^[10]。因此,对于化疗后 CR 的患者可以考虑肾移植,而本研究 64 例 MM 行血液透析患者无转肾移植手术者。

MM 血液透析患者中位生存时间为 218 d,与文献^[11]报道的 2007—2012 年 MM 血液透析患者中位生存时间为 6 个月的结果基本一致,低于欧洲肾脏学会与欧洲透析和移植学会登记系统显示的 10.9 个月^[10]。

截止随访终止时,MM 血液透析患者生存率为 34.4%,病死率为 65.6%。多因素 Cox 比例风险回归模型分析结果显示,年龄 ≥ 65 岁、血管通路为导管、血小板 $< 100 \times 10^9/L$ 、清蛋白 < 30 g/L、化疗疗效未达 PR 为影响 MM 血液透析患者生存状况的危险因素,在临床上应提高警惕。据美国肾脏病数据系统分析显示,患者年龄、清蛋白水平、血液透析通路是影响

MM 血液透析患者生存状况的危险因素,但其并未将 ISS 分析、化疗方案、化疗疗效等指标纳入其中^[12]。本研究 MM 中 90.6% (58/64) 的患者血液透析时血管通路为导管,而多因素分析显示,血管通路为导管是影响 MM 血液透析患者生存状况的危险因素,与文献^[13]报道结果一致。因此,改善血液透析时血管通路可以降低患者的死亡风险。

综上所述,MM 血液透析患者与非 MM 血液透析患者比较,血红蛋白水平较低,血钙水平较高,血小板水平较低,合并糖尿病史患者例数较少,合并肺部感染患者例数较多;年龄 ≥ 65 岁、血管通路为导管、血小板 < 100 × 10⁹ /L、清蛋白 < 30 g/L、化疗疗效未达 PR 为影响 MM 血液透析患者生存状况的危险因素,对其预后有一定预测价值。

参考文献

[1] 卢静,侯健,张春阳,等. 硼替佐米再治疗多发性骨髓瘤 76 例疗效及安全性分析[J]. 中华血液学杂志, 2013, 34(4): 309-312.

[2] 黄艳,马付坚,黄枝宁,等. 多发性骨髓瘤骨病 89 例临床分析[J]. 重庆医学, 2013, 42(22): 2651-2652.

[3] 中国医师协会血液科医师分会,中华医学会血液学分会,中国多发性骨髓瘤工作组. 中国多发性骨髓瘤诊治指南(2013 年修订)[J]. 中华内科杂志, 2013, 52(9): 791-795.

[4] 咸伟,申捷,王素娟,等. 多发性骨髓瘤肾损害并慢性肾功能衰竭行连续性血液滤过的治疗观察[J]. 中国医药科学, 2013, 3(17): 69-71.

[5] ANDERSON K C, ALSINA M, ATANACKOVIC D, et al. Multiple myeloma, version 2. 2016: clinical practice

guidelines in oncology[J]. J Natl Compr Canc Netw, 2015, 13(11): 1398-1435.

[6] 张莉,张萍,陈江华. 多发性骨髓瘤血液透析患者的临床特点及预后分析[J]. 中华医学杂志, 2017, 97(8): 592-597.

[7] 张丹荔. 多发性骨髓瘤肾损害治疗的研究进展[J]. 国际输血及血液学杂志, 2013, 36(5): 448-452.

[8] 朱晶晶,陈海飞. 多发性骨髓瘤合并肾功能损害的诊断及治疗[J]. 国际输血及血液学杂志, 2016, 39(6): 530-538.

[9] 梁贻隍,任汉云,岑溪南,等. 硼替佐米为基础的化疗方案治疗多发性骨髓瘤患者的疗效及预后因素分析[J]. 中华血液学杂志, 2014, 35(3): 225-230.

[10] TSAKIRIS D J, STEL V S, FINNE P, et al. Incidence and outcome of patients starting renal replacement therapy for end-stage renal disease due to multiple myeloma or light-chain deposit disease: an ERA-EDTA Registry study[J]. Nephrol Dial Transplant, 2010, 25(4): 1200-1206.

[11] MURPHY P T, BALDEO C, O'KELLY P, et al. Dialysis-dependent renal failure at diagnosis continues to be associated with very poor outcome in multiple myeloma[J]. Br J Haematol, 2014, 165(6): 890-891.

[12] REULE S, SEXTON D J, SOLID C A, et al. ESRD due to Multiple Myeloma in the United States, 2001-2010[J]. J Am Soc Nephrol, 2016, 27(5): 1487-1494.

[13] 张津京,李艳. 初诊多发性骨髓瘤合并肾功能不全患者的临床特点和疗效分析[J]. 中国医科大学学报, 2016, 45(6): 494-498.

(收稿日期: 2017-10-12 修回日期: 2018-01-30)

(上接第 1791 页)

[3] 何子平,陈琼驹,欧阳思旗,等. 乳腺癌患者中乳腺球蛋白的表达及其临床意义[J]. 中国当代医药, 2013, 20(14): 79-80.

[4] COLDITZ G A, BOHLKE K, BERKEY C S. Breast cancer risk accumulation starts early; prevention must also [J]. Breast Cancer Res Treat, 2014, 145(3): 567-579.

[5] 胡园园,陈旭,刘佩佩,等. 乳腺球蛋白在乳腺癌中的研究进展[J]. 现代肿瘤医学, 2017, 25(17): 2836-2839.

[6] 许建华. 乳腺癌前哨淋巴结中 hMAM mRNA 的检测及其临床意义[J]. 中国普通外科杂志, 2012, 21(11): 1456-1458.

[7] AZAB B N, BHATT V R, VONFROLIO S, et al. Value of the pretreatment albumin to globulin ratio in predicting long-term mortality in breast cancer patients[J]. Am J Surg, 2013, 206(5): 764-770.

[8] ROSE D P, GRACHECK P J, VONA-DAVIS L. The interactions of obesity, inflammation and insulin resistance in breast cancer[J]. Cancers (Basel), 2015, 7(4): 2147-2168.

[9] SAMAVAT H, KURZER M S. Estrogen metabolism and breast cancer[J]. Cancer Lett, 2015, 356(2): 231-243.

[10] 左思,杨伟萍,韦长元,等. 细胞角蛋白 19 和人乳腺球蛋白在乳腺癌阴性前哨淋巴结中的表达及临床意义[J]. 实用老年医学, 2012, 26(3): 242-244.

[11] 侯永强,刘金彪,王新征,等. 人乳腺球蛋白及 Ki-67 在乳腺癌中的表达及临床意义[J]. 河南科技大学学报(医学版), 2012, 30(1): 15-17.

[12] CHANG Y W, SINGH K P. Long-term exposure to estrogen enhances chemotherapeutic efficacy potentially through epigenetic mechanism in human breast cancer cells[J]. PLoS One, 2017, 12(3): e0174227.

[13] 黄英,刘新兰,厚玉瑾,等. hMAM, VEGF-C 和 VEGF-D 在乳腺癌原发灶及腋淋巴结中的表达[J]. 广东医学, 2016, 37(1): 117-119.

[14] 何凡,阮剑,宁晓洁,等. RT-PCR 检测人乳腺球蛋白在乳腺癌 SLN 微转移灶检出率及假阴性作用分析[J]. 实用临床医药杂志, 2017, 21(11): 90-93.

[15] ROSE D P, VONA-DAVIS L. Biochemical and molecular mechanisms for the association between obesity, chronic inflammation, and breast cancer[J]. Biofactors, 2014, 40(1): 1-12.

(收稿日期: 2017-10-24 修回日期: 2018-01-26)