

· 论 著 · DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2020.23.011

初诊多发性骨髓瘤患者血钙的临床分析*

吉 莉^{1,2}, 郭 炫^{1△}

1. 西安交通大学第一附属医院检验科, 陕西西安 710061; 2. 宝鸡市中心医院检验科, 陕西宝鸡 721008

摘要:目的 分析初诊多发性骨髓瘤患者的血钙水平, 以及校正后血钙与临床特征的相关性。方法 回顾性分析西安交通大学第一附属医院 2015 年 7 月至 2017 年 6 月收治的 205 例初诊多发性骨髓瘤患者的临床资料, 当患者的清蛋白水平低于 40 g/L 时, 即对其血钙水平进行校正。分析校正血钙与年龄、全血细胞计数、血清清蛋白、尿素氮、肌酐、尿酸、 β_2 微球蛋白、胱抑素 C、血磷、乳酸脱氢酶、碱性磷酸酶、骨髓瘤细胞百分比及骨损伤分级等的相关性。结果 校正后正常钙组和高水平钙组患者比例升高, 低水平钙组比例降低; 临床分期越高, 高血钙的发生率越高; 校正后血钙水平与血清清蛋白、尿素氮、肌酐、尿酸、 β_2 微球蛋白、胱抑素 C 和骨髓瘤细胞百分比显著相关, 与年龄、血红蛋白、淋巴细胞绝对值、红细胞比容、血磷、乳酸脱氢酶及碱性磷酸酶无关; 低水平钙组、正常钙组肾功能受损例数与高水平钙组比较, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 正常钙组骨质受损例数与高水平钙组比较, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。结论 根据血清清蛋白对血钙水平进行校正是必要的, 校正后血钙可有效反映疾病的严重程度。

关键词: 多发性骨髓瘤; 校正血钙; 骨髓瘤骨病

中图法分类号: R733.3

文献标志码: A

文章编号: 1672-9455(2020)23-3429-03

Clinical analysis of serum calcium in newly diagnosed multiple myeloma patients*

JI Li^{1,2}, GUO Xuan^{1△}

1. Department of Clinical Laboratory, the First Affiliated Hospital of Xi'an Jiaotong University, Xi'an, Shaanxi 710061, China; 2. Department of Clinical Laboratory, Baoji Central Hospital, Baoji, Shaanxi 721008, China

Abstract: Objective To analyze the serum calcium levels in newly diagnosed multiple myeloma patients and the correlation between corrected serum calcium levels and clinical characteristics. **Methods** The clinical data of 205 newly diagnosed multiple myeloma patients admitted to the First Affiliated Hospital of Xi'an Jiaotong University from July 2015 to June 2017 were retrospectively analyzed. When the albumin level of the patients was lower than 40 g/L, the serum calcium level needed to be corrected. Analysis the correlation between the corrected serum calcium and age, full blood count, serum albumin, urea nitrogen, creatinine, uric acid, β_2 -microglobulin, cystatin C, serum phosphorus, lactate dehydrogenase, alkaline phosphatase, percentage of myeloma cells, bone injury grade, etc. **Results** After correction, the proportion of patients in the normal calcium group and the high level calcium group increased, while that in the low level calcium group decreased. The higher the clinical stage, the higher the incidence of hypercalcemia. The corrected serum calcium levels were significantly correlated with serum albumin, urea nitrogen, creatinine, uric acid, β_2 -microglobulin, cystatin C and percentage of myeloma cells, but not correlated with age, hemoglobin, absolute lymphocyte values, hematocrit, serum phosphorus, lactate dehydrogenase, and alkaline phosphatase. The number of renal damage cases in the low level calcium group and the normal calcium group was statistically significant compared with the high level calcium group ($P < 0.05$). The number of cases of bone damage in the normal calcium group was statistically significant compared with that in the high calcium group ($P < 0.05$). **Conclusion** It is necessary to correct serum calcium level according to serum albumin, which can effectively reflect the severity of the disease.

Key words: multiple myeloma; corrected blood calcium; myeloma bone disease

多发性骨髓瘤(MM)是一种起源于前 B 细胞的骨髓克隆浆细胞异常增殖的恶性肿瘤。近年来, MM

的发病率在我国和许多其他国家均呈上升趋势, 约占全部恶性肿瘤的 1%, 占造血系统恶性肿瘤的 10%~

* 基金项目: 陕西省国际科技合作交流计划项目(2016KW-007)。

作者简介: 吉莉, 女, 主管技师, 主要从事临床检验研究。△ 通信作者, E-mail: guox9512@163.com。

15%，仅次于恶性淋巴瘤^[1]。MM 起病缓慢，临床表现复杂，常见的症状有骨痛、贫血、出血、反复感染、肾功能损害、高黏滞血症及相关免疫功能障碍等^[2]。其中，肾功能受损和骨质破坏是 MM 最常见和严重的并发症，能否及时发现这些潜在的并发症，对患者的生存质量和预后均有深远影响^[3]。血钙水平不仅是 MM 分期系统(Durie-Salmon 分期)的标准之一，也是患者生存质量的独立影响因素^[4]。因此，有必要对血钙紊乱与 MM 的关系进行深入研究。本研究回顾性分析了 205 例初诊 MM 患者的血钙水平、临床资料、影像学数据和其他实验室指标，以期为临床诊疗提供依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取西安交通大学第一附属医院 2015 年 7 月至 2017 年 6 月收治的 205 例初诊 MM 患者作为研究对象。所有患者的诊断均符合《血液病诊断及疗效标准》，确诊前均未接受过化疗和其他影响本实验数据的特殊治疗。其中男性 135 例、女性 70 例，男女比例 1.9 : 1.0；年龄 36~84 岁，中位年龄 62 岁。依据 Durie-Salmon 分期法将 MM 患者分为 I 期 29 例、II 期 70 例、III 期 106 例。血清免疫固定电泳结果显示，IgG 型 99 例、IgA 型 48 例、IgM 型 3 例、IgD 型 1 例、轻链型 49 例、未分泌型 5 例。

1.2 方法 收集 MM 患者治疗前血常规检查、血清生化检查、骨髓形态学检验，以及 X 线、CT、MRI 联合的影像学检查等数据进行回顾性分析研究。

1.3 统计学处理 采用 SPSS25.0 统计软件进行分析，计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示，多组比较采用单因素方差分析，两组间比较采用 *t* 检验；计数资料以率或构成比表示，比较采用 χ^2 检验。*P* < 0.05 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 血钙校正后各组患者比例比较 以 40 g/L 作为血清清蛋白的标准值，当患者的清蛋白低于此标准时，应当对该患者的血钙水平进行校正，校正公式：校正血钙(mmol/L) = 血清总钙(mmol/L) - 0.025 × 血清清蛋白(g/L) + 1.0(mmol/L)；当患者的清蛋白高于此标准时，则不需校正。将所有患者校正前后的血钙水平分为 3 组。低水平钙组：血钙水平 < 2.20 mmol/L；正常钙组：血钙水平为 2.20~2.60 mmol/L；高水平钙组：血钙水平 > 2.60 mmol/L。校正前低水平钙组、正常钙组、高水平钙组分别为 84 例(41.0%)、81 例(39.5%)、40 例(19.5%)患者，校正后分别为 26 例(12.7%)、118 例(57.6%)、61 例(27.8%)患者，校正后低水平钙组患者比例明显减少，正常钙组和高水平钙组患者比例均增加。

2.2 校正血钙与疾病的关系

2.2.1 校正血钙与性别的关系 不同性别的 MM 患者血钙校正后，男性患者血钙为 (2.50 ± 0.40) mmol/L，女性患者血钙为 (2.60 ± 0.50) mmol/L，两

者比较差异无统计学意义(*P* > 0.05)。

2.2.2 校正血钙与 Durie-Salmon 分期的关系 I 期、II 期、III 期 MM 患者血钙校正后，其血钙分别为 (2.28 ± 0.11) mmol/L、(2.46 ± 0.39) mmol/L、(2.67 ± 0.48) mmol/L，差异有统计学意义(*P* < 0.05)，且随着分期的增高，血钙水平呈上升趋势。

2.2.3 校正血钙与实验室数据的相关性分析 将校正血钙分别与患者的年龄、血常规、血清生化检查和骨髓细胞形态学检查的有关指标进行单因素的相关分析，结果显示，校正血钙与血清清蛋白、尿素氮、肌酐、尿酸、β₂ 微球蛋白、胱抑素 C 和骨髓瘤细胞百分比相关性显著，相关系数(*r*)分别为 -0.272、0.234、0.295、0.398、0.384、0.325 及 0.287，*P* 值分别为 < 0.001、0.001、< 0.001、< 0.001、< 0.001、< 0.001 及 < 0.001；与白细胞计数、中性粒细胞绝对值及球蛋白相关性较弱，与患者年龄、血红蛋白、淋巴细胞绝对值、红细胞比容、血小板计数、血磷、乳酸脱氢酶及碱性磷酸酶水平无关。

2.3 各组肾功能正常、受损例数比较 以血清肌酐 176.8 μmol/L 为界限值将 MM 患者分为肾功能正常患者(血清肌酐 < 176.8 μmol/L)145 例和肾功能受损患者(血清肌酐 ≥ 176.8 μmol/L)60 例。低水平钙组、正常钙组肾功能受损例数与高水平钙组比较，差异有统计学意义(*P* < 0.05)；而低水平钙组肾功能受损例数与正常钙组比较，差异无统计学意义(*P* > 0.05)。见表 1。

表 1 各组肾功能正常、受损例数比较(*n*)

组别	肾功能正常	肾功能受损
低水平钙组	20	6
正常钙组	92	26
高水平钙组	33	28
合计	145	60

2.4 各组骨质状态的例数比较 205 例初诊 MM 患者中有 11 例患者未接受骨骼影像学检查，其余 194 例患者根据骨损伤的程度分为大致正常患者(骨质无明显变化或存在广泛骨质疏松及一处溶骨性病变)和骨质受损患者(存在两处及以上溶骨性病变或病理性骨折)。正常钙组骨质受损例数与高水平钙组比较，差异有统计学意义(*P* < 0.05)，而低水平钙组骨质受损例数与正常钙组和高水平钙组比较，差异无统计学意义(*P* > 0.05)。见表 2。

表 2 各组骨质状态的例数比较(*n*)

组别	大致正常	骨质受损
低水平钙组	13	8
正常钙组	81	29
高水平钙组	30	33
合计	124	70

3 讨 论

MM 患者血钙水平受多方面因素的共同影响。骨髓瘤细胞大量破坏骨质,使骨钙释放入血,继发肾功能受损,使调节血钙水平的相关激素发生改变。临床工作中可以发现 MM 患者血钙水平不一,低血钙、高血钙和正常血钙水平同时存在,并不都是高血钙。血钙水平对 MM 的诊断、治疗和预后均有一定价值。血清清蛋白是血钙的主要转运与贮存蛋白,对血钙水平的影响较大,故而需要根据清蛋白水平对血钙水平进行校正。本研究血钙经校正后,高水平钙组患者比例为 27.8%,与国外报道结果基本一致^[5],且随着临床分期的升高,血钙水平呈上升趋势,说明血钙与 MM 的进展相关。

肾功能受损是 MM 最常见且最严重的并发症,甚至可以发展为慢性肾脏病,是导致 MM 患者死亡的主要原因。高钙血症可通过多种机制实现对肾功能的损害^[6]。首先,过多的钙会沉积在肾小管中,对肾小管造成不可逆的损害;其次,高钙诱导肾小管收缩,减少肾小管和肾间质的血流量,加速钙盐沉积;再次,高钙还可以导致利尿脱水,加重管型肾病的发展^[7]。本研究结果证实,血钙水平与尿素氮、肌酐、尿酸、 β_2 微球蛋白、胱抑素 C 水平呈正相关,低水平钙组、正常钙组肾功能受损例数与高水平钙组比较,差异有统计学意义($P < 0.05$),提示血钙与肾功能受损有关。目前已有研究表明,高钙血症不仅可引发 MM 患者肾功能不全,更是其肾功能受损的独立危险因素^[8]。而低水平钙组肾功能受损例数与正常钙组比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),考虑可能与低水平钙组患者例数过少有关,需扩大样本量进一步研究。

骨髓瘤骨病属于 MM 的重要并发症,临床常用 X 线、CT 和 MRI 等影像学手段进行监测。MM 初期,瘤细胞在骨髓中增殖,直接破坏骨质,沉积的钙质释放入血,引起血钙升高。然而一些研究发现,单纯依靠瘤细胞对骨质的直接破坏并不能充分引发高钙血症^[9]。骨基质细胞来源的成骨细胞(OB)与单核巨噬细胞来源的破骨细胞(OC)引起的骨代谢异常才是形成高钙血症的最主要因素。骨髓瘤细胞可以自身产生转录因子 NF- κ B 配体的受体激活剂(RANKL),与 RANK 结合后直接刺激 OC 生成及分化;也可以通过增加 OB 中 RANKL 的表达及减少骨保护素(OPG)的合成,间接抑制 RANKL/RANK 的信号传导。在各种细胞因子和信号通路的联合作用下,骨吸收作用增强,骨重建作用减弱,骨平衡被打破,导致骨髓瘤骨病的发生及形成高钙血症^[10-11]。本研究结果显示,正常钙组骨质受损例数与高水平钙组比较,差异有统计学意义($P < 0.05$)。提示高钙血症患者可能存在骨质受损,这与文献^[12]研究结果一致。另外,也有报道骨损害的程度越高,越容易出现低钙血症^[13],可

能与低钙组患者例数过少和低钙的形成机制较为复杂有关。

综上所述,血钙水平检测可以同时评价骨髓瘤肾病和骨病的严重程度,对于 MM 并发症的早期诊断、治疗和判断预后有重要的指导作用。

参考文献

- [1] 王淑娟,朱立华.多发性骨髓瘤及其实验室诊断[J].中华检验医学杂志,2004,27(4):255-258.
- [2] LUDWIG H, MIGUEL J S, DIMOPOULOS M A, et al. International Myeloma Working Group recommendations for global myeloma care[J]. Leukemia, 2014, 28(5): 981-992.
- [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(2015年修订)[J].中华内科杂志,2015,54(12):1066-1070.
- [4] WISLOFF F, KVAM A K, HJORTH M, et al. Serum calcium is an independent predictor of quality of life in multiple myeloma[J]. Eur J Haematol, 2007, 78(1): 29-34.
- [5] FARIAS M L. Hypercalcemia of malignancy: clinical features, diagnosis and treatment[J]. Arq Bras Endocrinol Metabol, 2005, 49(5): 816-824.
- [6] FOTIOU D, DIMOPOULOS M A, KASTRITIS E. Managing renal complications in multiple myeloma[J]. Expert Rev Hematol, 2016, 9(9): 839-850.
- [7] PRAKASH J, MANDAL A K, VOHRA R, et al. Renal disease is a prodrome of multiple myeloma: an analysis of 50 patients from eastern India[J]. Ren Fail, 2009, 31(4): 267-271.
- [8] MAILLET D, MONTIEL C L, PADILLE G 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.
- [9] EDWARDS C M, ZHUANG J, MUNDY G R. The pathogenesis of the bone disease of multiple myeloma[J]. Bone, 2008, 42(6): 1007-1013.
- [10] ROUX S, MEIGUIN V, QUIUARD J, et al. RANK (receptor activator of nuclear factor- κ B) and RANKL expression in multiple myeloma[J]. Br J Haematol, 2002, 117(1): 86-92.
- [11] SEZER O, HEIDER U, ZAVRSKI I, et al. RANK ligand and osteoprotegerin in myeloma bone disease[J]. Blood, 2002, 101(6): 2094-2098.
- [12] LEEOUVET F E, VANDE BERG B C, MICHAUX L, et al. Stage III multiple myeloma: clinical and prognostic value of spinal bone marrow MR imaging[J]. Radiology, 1998, 209(3): 653-660.
- [13] 张骏,邓宏宇,巫刚.多发性骨髓瘤患者血钙异常的临床分析[J].中华血液学杂志,2005,26(3):246-247.