

· 论 著 · DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2023.02.002

# 血清 MIP-1 $\alpha$ 、TRACP-5b 和骨硬化蛋白水平在多发性骨髓瘤病情和预后中的临床价值\*

范小红,王雪莲,孟亚红 $\Delta$ 

复旦大学附属中山医院青浦分院血液科,上海 201700

**摘要:**目的 探讨血清巨噬细胞炎症蛋白-1 $\alpha$ (MIP-1 $\alpha$ )、抗酒石酸酸性磷酸酶 5b(TRACP-5b)和骨硬化蛋白水平在多发性骨髓瘤病情和预后中的临床价值。方法 选取 2019 年 1 月至 2020 年 12 月在该院就诊的 125 例多发性骨髓瘤患者作为观察组;另选取同期在该院体检的 75 例健康体检者作为对照组。比较观察组患者治疗前后血清 MIP-1 $\alpha$ 、TRACP-5b 和骨硬化蛋白水平,以及观察组和对照组血清 MIP-1 $\alpha$ 、TRACP-5b 和骨硬化蛋白水平;比较不同肿瘤分期、不同骨质破坏程度分级多发性骨髓瘤患者血清 MIP-1 $\alpha$ 、TRACP-5b 和骨硬化蛋白水平,分析多发性骨髓瘤患者 1 年内发生死亡的单因素和多因素;比较血清 MIP-1 $\alpha$ 、TRACP-5b 和骨硬化蛋白单项及 3 项指标联合检测对多发性骨髓瘤患者 1 年内发生死亡的预测效能。结果 观察组治疗前后血清 MIP-1 $\alpha$ 、TRACP-5b 和骨硬化蛋白水平均明显高于对照组,差异均有统计学意义( $P < 0.05$ );观察组患者治疗后血清 MIP-1 $\alpha$ 、TRACP-5b 和骨硬化蛋白水平较治疗前均明显降低,差异均有统计学意义( $P < 0.05$ )。多发性骨髓瘤患者血清 MIP-1 $\alpha$ 、TRACP-5b 和骨硬化蛋白水平随着多发性骨髓瘤肿瘤分期和骨质破坏程度分级升高而升高,差异均有统计学意义( $P < 0.05$ )。死亡组患者肿瘤分期、骨质破坏程度分级、MIP-1 $\alpha$  水平、TRACP-5b 水平和骨硬化蛋白水平与存活组比较,差异均有统计学意义( $P < 0.05$ )。多因素分析结果显示,肿瘤分期、骨质破坏程度分级、MIP-1 $\alpha$  水平、TRACP-5b 水平和骨硬化蛋白水平是多发性骨髓瘤患者 1 年内发生死亡的影响因素( $P < 0.05$ )。血清 MIP-1 $\alpha$ 、TRACP-5b 和骨硬化蛋白水平对多发性骨髓瘤患者 1 年内发生死亡具有较高的预测效能,3 项指标联合检测的灵敏度为 90.0%,特异度为 87.1%,受试者工作特征曲线下面积(AUC)为 0.934,明显高于 MIP-1 $\alpha$ ( $Z = 3.068, P = 0.002$ )、TRACP-5b( $Z = 3.622, P < 0.001$ )和骨硬化蛋白( $Z = 2.576, P = 0.010$ )单独检测,而 3 项指标之间的 AUC 比较,差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。结论 MIP-1 $\alpha$ 、TRACP-5b 和骨硬化蛋白参与了多发性骨髓瘤疾病的发生和发展,对预测其 1 年内发生死亡具有较高的价值。

**关键词:**巨噬细胞炎症蛋白-1 $\alpha$ ; 抗酒石酸酸性磷酸酶 5b; 骨硬化蛋白; 多发性骨髓瘤; 预后

中图分类号:R733.3

文献标志码:A

文章编号:1672-9455(2023)02-0150-06

## Clinical value of serum MIP-1 $\alpha$ , TRACP-5b and sclerostin levels in the condition and prognosis of multiple myeloma\*

FAN Xiaohong, WANG Xuelian, MENG Yahong $\Delta$ 

Department of Hematology, Qingpu Branch of Zhongshan Hospital Affiliated to Fudan University, Shanghai 201700, China

**Abstract: Objective** To investigate the clinical value of serum macrophage inflammatory protein (MIP)-1 $\alpha$ , tartrate-resistant acid phosphatase 5b (TRACP-5b) and sclerostin levels in the condition and prognosis of multiple myeloma. **Methods** A total of 125 patients with multiple myeloma who were treated in our hospital from January 2019 to December 2020 were selected as the observation group. Seventy-five patients who received physical examinations in our hospital during the same period were selected as the control group. The serum levels of MIP-1 $\alpha$ , TRACP-5b and sclerostin in patients with multiple myeloma were compared with those after treatment and in the control group, and the serum levels of those were also compared with the disease classification and 1-year death. Efficacy of single and combined detection in predicting death within one year in patients with multiple myeloma were compared. **Results** The serum levels of MIP-1 $\alpha$ , TRACP-5b and scleros-

\* 基金项目:上海市青浦区科技发展基金项目(QKY2019-01)。

作者简介:范小红,女,主治医师,主要从事多发性骨髓瘤诊断和治疗方面的研究。  $\Delta$  通信作者, E-mail: myh\_mz @163.com。网络首发 [https://kns.cnki.net/kcms/detail//50.1167.R.20221213.1439.002.html\(2022-12-13\)](https://kns.cnki.net/kcms/detail//50.1167.R.20221213.1439.002.html(2022-12-13))

tin in the observation group before and after treatment were significantly higher than those in the control group ( $P < 0.05$ ), and levels of those after treatment were significantly lower than those before treatment ( $P < 0.05$ ). The serum levels of MIP-1 $\alpha$ , TRACP-5b and sclerostin in patients with multiple myeloma increased with the stage of multiple myeloma and the grade of bone damage increased ( $P < 0.05$ ). The tumor stage, grade of bone destruction, MIP-1 $\alpha$ , TRACP-5b and sclerostin levels in the death group were significantly higher than those in the survival group ( $P < 0.05$ ). Multivariate analysis showed that tumor stage, grade of bone destruction, MIP-1 $\alpha$  level, TRACP-5b level and sclerostin protein level were risk factors for death in patients with multiple myeloma within one year ( $P < 0.05$ ). The serum MIP-1 $\alpha$ , TRACP-5b and sclerostin levels had high efficacy in predicting the occurrence of 1 year death in patients with multiple myeloma. The sensitivity of combined detection was 90.0%, specificity was 87.1%, and AUC was 0.934, which was significantly higher than the single indicator, such as MIP-1 $\alpha$  ( $Z = 3.068, P = 0.002$ ), TRACP-5b ( $Z = 3.622, P < 0.001$ ) and sclerostin ( $Z = 2.576, P = 0.010$ ), while there was no significant difference in AUC among the three indicators ( $P > 0.05$ ). **Conclusion** MIP-1 $\alpha$ , TRACP-5b and sclerostin are involved in the occurrence and development of multiple myeloma, and have high predictive value in predicting death within 1 year.

**Key words:** macrophage inflammatory protein-1 $\alpha$ ; tartrate-resistant acid phosphatase 5b; sclerostin; multiple myeloma; prognosis

多发性骨髓瘤是一种 B 细胞恶性肿瘤, 主要以浆细胞增殖为主, 占血液恶性疾病的 13%, 其发病率呈上升趋势。多发性骨髓瘤骨病是多发性骨髓瘤常见的并发症之一, 严重影响患者的生存质量, 骨质损害程度与多发性骨髓瘤患者的生存质量密切相关<sup>[1]</sup>。早诊断、早治疗多发性骨髓瘤骨病, 对于改善患者预后具有重要临床意义。虽然影像学检查给多发性骨髓瘤骨病提供了直观的证据, 但不能进行早期和定量精准评价<sup>[2]</sup>。骨代谢标记物是评价骨代谢的指标, 在多发性骨髓瘤骨病中的研究较少。多发性骨髓瘤能够分泌巨噬细胞炎症蛋白-1 $\alpha$  (MIP-1 $\alpha$ ), 从而下调骨保护素的表达水平, 具有刺激破骨细胞和抑制成骨细胞活性的功能<sup>[3]</sup>; 抗酒石酸酸性磷酸酶 5b (TRACP-5b) 主要来源于活化的破骨细胞, 参与骨质代谢过程, 具有促进骨吸收的作用<sup>[4]</sup>; 骨硬化蛋白可以通过 Wnt 信号通路调节破骨细胞的活性, 从而影响骨代谢异常<sup>[5]</sup>。本研究对多发性骨髓瘤患者血清 MIP-1 $\alpha$ 、TRACP-5b 和骨硬化蛋白水平与多发性骨髓瘤骨病病情和预后的关系进行探讨, 现报道如下。

## 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 选取 2019 年 1 月至 2020 年 12 月在本院就诊的 125 例多发性骨髓瘤患者作为观察组, 其中男 67 例, 女 58 例; 年龄 35~79 岁, 中位年龄 59 岁; 按照国际分期体系进行分期: I 期 36 例, II 期 51 例, III 期 38 例; 根据骨质破坏程度进行分级: 无骨质破坏为 0 级 (35 例), 普遍存在骨质疏松或者有 1 处骨质破坏为 1 级 (19 例), 有 2~3 处骨质破坏为 2 级 (43 例), 有 3 处以上骨质破坏或者存在病理性骨折或者压缩性骨折为 3 级 (28 例)。另选取同期在本院体检的 75 例健康体检者作为对照组, 其中男 41 例, 女 34

例; 年龄 38~79 岁, 中位年龄 58 岁。两组研究对象性别、年龄等一般资料比较, 差异均无统计学意义 ( $P > 0.05$ ), 具有可比性。所有研究对象均知情同意并签署知情同意书, 本研究经医院伦理委员会审核通过。

## 1.2 纳入和排除标准

**1.2.1 纳入标准** 多发性骨髓瘤<sup>[6]</sup>和多发性骨髓瘤骨病<sup>[7]</sup>分别符合相应的诊断标准; 病例资料完整; 依从性良好。

**1.2.2 排除标准** 合并其他恶性肿瘤; 其他血液性疾病; 骨关节疾病和内分泌性疾病, 如甲状腺功能亢进、甲状腺功能减退和糖尿病等; 创伤性骨折病史; 入组前 1 个月内接受过激素、钙剂和双磷酸盐治疗者; 智力下降或者精神性疾病患者。

## 1.3 方法

**1.3.1 治疗方法** 所有患者入院后进行常规化疗前的检查, 按照硼替佐米+沙利度胺+地塞米松 (VTD) 方案或硼替佐米+脂质体阿霉素+地塞米松 (VAD) 方案或硼替佐米+来那度胺+地塞米松 (VRD) 方案予以化疗, 所有患者未接受过骨髓移植和造血干细胞治疗。除此之外, 诊断为多发性骨髓瘤后 2 年内使用唑来膦酸 4 mg 治疗, 每个月 1 次, 2 年后每 3 个月一次。出现双磷酸盐相关性颌骨坏死病例则暂停使用至少 3 个月。

**1.3.2 血清学指标检测** 所有研究对象入组时抽取空腹肘静脉血 5 mL, 放置在抗凝管中, 以 3 000 r/min 离心 10 min, 将上清液置于 -70 °C 冰箱中用于血清学指标水平检测。采用酶联免疫吸附试验检测血清 MIP-1 $\alpha$ 、TRACP-5b 和骨硬化蛋白水平, 试剂盒购自上海联迈生物工程有限公司。

**1.3.3 观察指标** 比较观察组和对照组血清 MIP-1 $\alpha$ 、TRACP-5b 和骨硬化蛋白水平,以及观察组患者治疗前后血清 MIP-1 $\alpha$ 、TRACP-5b 和骨硬化蛋白水平;比较不同肿瘤分期、不同骨质破坏程度分级多发性骨髓瘤患者血清 MIP-1 $\alpha$ 、TRACP-5b 和骨硬化蛋白水平;进行多发性骨髓瘤患者 1 年内发生死亡的单因素和多因素分析;比较血清 MIP-1 $\alpha$ 、TRACP-5b 和骨硬化蛋白单项及 3 项指标联合检测对多发性骨髓瘤患者 1 年内发生死亡的预测效能。

**1.4 统计学处理** 采用 SPSS20.0 统计软件进行数据分析处理。符合正态分布的计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示,两组间比较采用独立样本 *t* 检验,观察组治疗前后比较采用配对 *t* 检验,多组间比较采用 *F* 检验,进一步两两比较采用 LSD-*t* 检验;计数资料以例数或百分率表示,组间比较采用  $\chi^2$  检验。根据多发性骨髓瘤患者 1 年内是否发生死亡进行多因素 Logistic 回归分析,采用受试者工作特征曲线(ROC 曲线)分析血清 MIP-1 $\alpha$ 、TRACP-5b 和骨硬化蛋白水平对多发性骨髓瘤患者 1 年内发生死亡的预测效能。以 *P* < 0.05 为差异有统计学意义。

**2 结 果**

**2.1 观察组和对照组血清 MIP-1 $\alpha$ 、TRACP-5b 和骨硬化蛋白水平比较** 观察组治疗前后血清 MIP-1 $\alpha$ 、TRACP-5b 和骨硬化蛋白水平均明显高于对照组,且观察组患者治疗后血清 MIP-1 $\alpha$ 、TRACP-5b 和骨硬化蛋白水平均明显低于治疗前,差异均有统计学意义(*P* < 0.05),见表 1。

**表 1 观察组和对照组血清 MIP-1 $\alpha$ 、TRACP-5b 和骨硬化蛋白水平比较( $\bar{x} \pm s$ )**

组别	<i>n</i>	时间	MIP-1 $\alpha$ (pg/mL)	TRACP-5b (ng/mL)	骨硬化蛋白 (pg/mL)
观察组	125	治疗前	133.13 $\pm$ 38.01 <sup>#</sup>	32.48 $\pm$ 9.78 <sup>#</sup>	0.65 $\pm$ 0.11 <sup>#</sup>
		治疗后	76.43 $\pm$ 14.28 <sup>#*</sup>	16.22 $\pm$ 3.82 <sup>#*</sup>	0.32 $\pm$ 0.09 <sup>#*</sup>
对照组	75		47.53 $\pm$ 12.42	9.42 $\pm$ 2.17	0.21 $\pm$ 0.08

注:与对照组比较,<sup>#</sup>*P* < 0.05;与治疗前比较,<sup>\*</sup>*P* < 0.05。

**2.2 不同肿瘤分期多发性骨髓瘤患者血清 MIP-1 $\alpha$ 、TRACP-5b 和骨硬化蛋白水平比较** III 期多发性骨髓瘤患者血清 MIP-1 $\alpha$ 、TRACP-5b 和骨硬化蛋白水平均明显高于 I 期和 II 期,II 期多发性骨髓瘤患者血清 MIP-1 $\alpha$ 、TRACP-5b 和骨硬化蛋白水平均高于 I 期,差异均有统计学意义(*P* < 0.05),见表 2。

**2.3 不同骨质破坏程度分级多发性骨髓瘤患者血清 MIP-1 $\alpha$ 、TRACP-5b 和骨硬化蛋白水平比较** 随着多发性骨髓瘤骨质破坏程度分级升高患者血清 MIP-1 $\alpha$ 、TRACP-5b 和骨硬化蛋白水平均明显升高,差异均有统计学意义(*P* < 0.05),见表 3。

**2.4 多发性骨髓瘤患者 1 年内发生死亡的单因素分析** 所有患者均随访 1 年,死亡 40 例,存活 85 例。死亡组患者肿瘤分期、骨质破坏程度分级、MIP-1 $\alpha$  水平、TRACP-5b 水平和骨硬化蛋白水平与存活组比较,差异均有统计学意义(*P* < 0.05);而存活组和死亡组患者性别、体质量指数(BMI)和化疗方案比较,差异均无统计学意义(*P* > 0.05)。见表 4。

**表 2 不同肿瘤分期多发性骨髓瘤患者血清 MIP-1 $\alpha$ 、TRACP-5b 和骨硬化蛋白水平比较( $\bar{x} \pm s$ )**

分期	<i>n</i>	MIP-1 $\alpha$ (pg/mL)	TRACP-5b (ng/mL)	骨硬化蛋白 (pg/mL)
I 期	36	88.96 $\pm$ 15.66	20.87 $\pm$ 5.54	0.52 $\pm$ 0.04
II 期	51	130.48 $\pm$ 11.91 <sup>*</sup>	32.27 $\pm$ 2.80 <sup>*</sup>	0.64 $\pm$ 0.03 <sup>*</sup>
III 期	38	178.53 $\pm$ 19.83 <sup>*#</sup>	43.76 $\pm$ 4.38 <sup>*#</sup>	0.78 $\pm$ 0.07 <sup>*#</sup>
<i>F</i>		305.224	264.568	245.699
<i>P</i>		<0.001	<0.001	<0.001

注:与 I 期比较,<sup>\*</sup>*P* < 0.05;与 II 期比较,<sup>#</sup>*P* < 0.05。

**表 3 不同骨质破坏程度分级多发性骨髓瘤患者血清 MIP-1 $\alpha$ 、TRACP-5b 和骨硬化蛋白水平比较( $\bar{x} \pm s$ )**

分级	<i>n</i>	MIP-1 $\alpha$ (pg/mL)	TRACP-5b (ng/mL)	骨硬化蛋白 (pg/mL)
0 级	35	88.32 $\pm$ 15.40	20.68 $\pm$ 5.49	0.52 $\pm$ 0.04
1 级	19	117.51 $\pm$ 4.28 <sup>*</sup>	29.17 $\pm$ 0.98 <sup>*</sup>	0.60 $\pm$ 0.02 <sup>*</sup>
2 级	43	142.16 $\pm$ 11.84 <sup>*#</sup>	35.03 $\pm$ 2.71 <sup>*#</sup>	0.67 $\pm$ 0.03 <sup>*#</sup>
3 级	28	185.87 $\pm$ 17.82 <sup>*#<math>\Delta</math></sup>	45.56 $\pm$ 3.66 <sup>*#<math>\Delta</math></sup>	0.81 $\pm$ 0.07 <sup>*#<math>\Delta</math></sup>
<i>F</i>		275.771	238.906	212.925
<i>P</i>		<0.001	<0.001	<0.001

注:与 0 级比较,<sup>\*</sup>*P* < 0.05;与 1 级比较,<sup>#</sup>*P* < 0.05;与 2 级比较, <sup>$\Delta$</sup> *P* < 0.05。

**2.5 多发性骨髓瘤患者 1 年内发生死亡的影响因素分析** 对单因素分析差异有统计学意义的指标进行多因素分析发现,肿瘤分期、骨质破坏程度分级、MIP-1 $\alpha$  水平、TRACP-5b 水平和骨硬化蛋白水平是多发性骨髓瘤患者 1 年内发生死亡的独立影响因素(*P* < 0.05)。见表 5。

**2.6 血清 MIP-1 $\alpha$ 、TRACP-5b 和骨硬化蛋白水平对多发性骨髓瘤患者 1 年内发生死亡的预测效能** 血清 MIP-1 $\alpha$ 、TRACP-5b 和骨硬化蛋白水平对多发性骨髓瘤患者 1 年内发生死亡具有较高的预测效能,根据 1 年内是否发生死亡进行多因素 Logistic 回归分析得方程  $Y = 0.04 \times X_{MIP-1\alpha} + 0.11 \times X_{TRACP-5b} + 13.88 \times X_{骨硬化蛋白} - 19.31$  得综合检测指标,3 项指标联合检测的灵敏度为 90.0%,特异度为 87.1%,曲线下面积(AUC)为 0.934,明显高于 MIP-1 $\alpha$ (*Z* = 3.068, *P* = 0.002)、TRACP-5b(*Z* = 3.622, *P* < 0.001)和骨硬化

蛋白( $Z=2.576, P=0.010$ )单独检测,而 3 项指标之 间的 AUC 比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ )。见 表 6、图 1。

表 4 多发性骨髓瘤患者 1 年内发生死亡的单因素分析[ $n(\%)$ 或  $n$  或  $\bar{x}\pm s$ ]

组别	$n$	男性	BMI ( $\text{kg}/\text{m}^2$ )	肿瘤分期			骨质破坏程度分级				化疗方案		
				I 期	II 期	III 期	0 级	1 级	2 级	3 级	VTD	VAD	VRD
存活组	85	41(48.24)	23.18±2.19	27	39	19	33	15	30	7	14	35	36
死亡组	40	26(65.00)	22.72±1.63	9	12	19	2	4	13	21	11	15	14
$\chi^2/t$		2.437	1.182		7.899				37.635			3.005	
$P$		0.119	0.239		0.017				<0.001			0.223	

组别	$n$	MIP-1 $\alpha$ ( $\text{pg}/\text{mL}$ )	TRACP-5b( $\text{ng}/\text{mL}$ )	骨硬化蛋白( $\text{pg}/\text{mL}$ )
存活组	85	119.39±31.44	29.78±8.17	0.60±0.08
死亡组	40	162.33±34.34	38.21±10.52	0.74±0.11
$\chi^2/t$		6.915	4.893	6.947
$P$		<0.001	<0.001	<0.001

表 5 多发性骨髓瘤患者 1 年内发生死亡的多因素分析

影响因素	$\beta$	SE	Wald $\chi^2$	$P$	Exp( $\beta$ )	95%CI
肿瘤分期	2.899	1.236	5.501	0.019	0.055	0.005~0.621
骨质破坏程度分级	3.494	0.970	12.978	<0.001	32.911	4.918~220.229
MIP-1 $\alpha$	0.042	0.013	10.807	0.001	1.042	1.017~1.069
TRACP-5b	0.097	0.041	5.614	0.018	1.102	1.017~1.194
骨硬化蛋白	20.503	6.639	9.537	0.002	$8.02\times 10^8$	$1.79\times 10^3\sim 3.59\times 10^{14}$

表 6 血清 MIP-1 $\alpha$ 、TRACP-5b 和骨硬化蛋白水平对多发性骨髓瘤患者 1 年内发生死亡的预测效能

指标	截断值	灵敏度(%)	特异度(%)	AUC	95%CI
MIP-1 $\alpha$	163.32 $\text{pg}/\text{mL}$	60.0	92.9	0.814	0.735~0.878
TRACP-5b	38.78 $\text{ng}/\text{mL}$	62.5	91.8	0.765	0.681~0.836
骨硬化蛋白	0.72 $\text{pg}/\text{mL}$	67.5	94.1	0.842	0.766~0.901
3 项联合	—	90.0	87.1	0.934	0.875~0.971

注:—表示无数据。

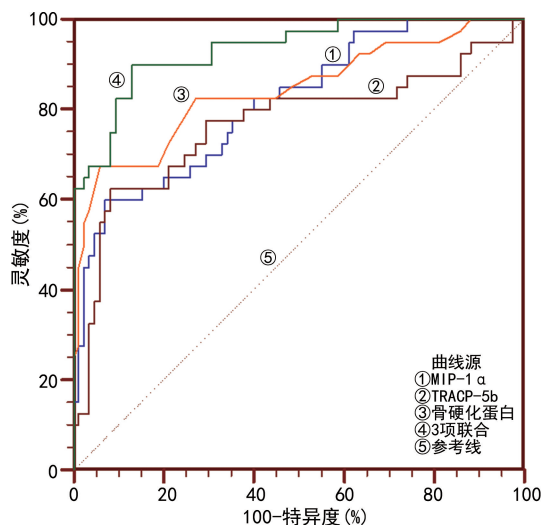


图 1 血清 MIP-1 $\alpha$ 、TRACP-5b 和骨硬化蛋白预测多发性骨髓瘤患者 1 年内发生死亡的 ROC 曲线

### 3 讨 论

多发性骨髓瘤骨病是多发性骨髓瘤的并发症之一,多发性骨髓瘤与骨髓基质之间具有密切的联系,骨髓基质支撑着多发性骨髓瘤的发展,而多发性骨髓瘤细胞同样影响着基质的组成,从而导致广泛溶骨性病变发生<sup>[8]</sup>。正常骨骼代谢与成骨和破骨细胞之间的平衡具有密切联系。本研究结果显示,肿瘤分期、骨质破坏程度分级、MIP-1 $\alpha$  水平、TRACP-5b 水平和骨硬化蛋白水平是多发性骨髓瘤患者 1 年内发生死亡的影响因素。有研究显示,多发性骨髓瘤会分泌多种细胞因子,如肿瘤坏死因子、白细胞介素-3 和 MIP-1 $\alpha$  等,对成骨细胞活性具有抑制作用,主要抑制基质细胞转化为成骨细胞<sup>[9]</sup>。本研究结果显示,观察组治疗前后血清 MIP-1 $\alpha$  水平明显高于对照组,治疗后血

清 MIP-1 $\alpha$  水平明显低于治疗前,说明 MIP-1 $\alpha$  与多发性骨髓瘤具有密切联系。本研究结果显示,血清 MIP-1 $\alpha$  水平随着多发性骨髓瘤肿瘤分期和骨质破坏程度分级升高而升高,说明血清 MIP-1 $\alpha$  水平是反映多发性骨髓瘤疾病严重程度的指标,与文献[10]报道血清 MIP-1 $\alpha$  水平与疾病分期和骨质破坏程度相关的结论一致。骨质破坏程度增加促进多发性骨髓瘤增殖和骨质破坏,形成恶性循环,同时 MIP-1 $\alpha$  与相应受体结合后激活破骨细胞,导致破骨细胞被激活,代谢增强,造成骨质溶骨性破坏<sup>[11]</sup>。本研究结果显示,死亡组患者血清 MIP-1 $\alpha$  水平明显高于存活组,说明血清 MIP-1 $\alpha$  是多发性骨髓瘤预后的评价指标。血清 MIP-1 $\alpha$  截断值为 163.32 pg/mL 时,其灵敏度为 60.0%,特异度为 92.9%,AUC 为 0.814,说明血清 MIP-1 $\alpha$  水平对预测多发性骨髓瘤患者 1 年内发生死亡具有较高的价值。

骨质代谢与破骨细胞和成骨细胞均具有重要作用,二者平衡受到破坏会引发骨病。TRACP-5b 是破骨细胞分泌的细胞因子,当破骨细胞活化时 TRACP-5b 被分泌到细胞外,故血清 TRACP-5b 水平是反映破骨细胞活性和溶骨严重程度的重要指标<sup>[12]</sup>。本研究结果显示,观察组治疗前后血清 TRACP-5b 水平明显高于对照组,治疗后血清 TRACP-5b 水平明显低于治疗前,说明 TRACP-5b 水平与多发性骨髓瘤的发生和发展具有一定的联系。本研究结果显示,血清 TRACP-5b 水平随着多发性骨髓瘤肿瘤分期和骨质破坏程度分级升高而升高,说明血清 TRACP-5b 水平是反映多发性骨髓瘤疾病严重程度的重要指标。在多发性骨髓瘤患者中血清 TRACP-5b 水平升高,是肿瘤转移和溶骨性损伤的早期标记物,与多发性骨髓瘤病情严重程度呈正相关<sup>[13]</sup>。当肿瘤发生骨转移时,破骨细胞活性明显增加,血清 TRACP-5b 水平也明显升高,其已被用于前列腺癌发生骨转移的监测,具有较高的灵敏度和特异度,并认为有潜力替代骨扫描检查<sup>[14]</sup>。本研究结果显示,死亡组患者血清 TRACP-5b 水平明显高于存活组,并且当血清 TRACP-5b 截断值为 38.78 ng/mL 时,预测多发性骨髓瘤患者 1 年内发生死亡的灵敏度为 62.5%,特异度为 91.8%,AUC 为 0.765,说明血清 TRACP-5b 是多发性骨髓瘤预后的重要预测指标。

骨硬化蛋白是成骨细胞分泌的重要细胞因子,在骨代谢过程中具有重要作用,在多发性骨髓瘤早期通过经典 Wnt 信号通路对成骨细胞分化起作用,对过程发挥正向调节的作用<sup>[15]</sup>。随着瘤负荷增加并达到一定水平,促进骨髓瘤细胞分泌硬化蛋白,通过抑制 Wnt 信号通路,从而引起多发性骨髓瘤骨病发生<sup>[16]</sup>。本研究结果显示,观察组治疗前后血清骨硬化蛋白水

平高于对照组,治疗后血清骨硬化蛋白水平明显低于治疗前,说明骨硬化蛋白与多发性骨髓瘤的发生和发展具有一定的联系。本研究结果显示,血清骨硬化蛋白水平随着多发性骨髓瘤肿瘤分期和骨质破坏程度分级升高而升高,与文献[17]报道的结果类似,说明血清骨硬化蛋白水平与多发性骨髓瘤的负荷具有一定联系,其机制可能与骨硬化蛋白抑制骨髓基质细胞向成骨细胞转化,导致促瘤细胞生长因子增多,促进瘤负荷增加;同时骨硬化蛋白抑制骨修复的同时可促进肿瘤细胞生长<sup>[18]</sup>。本研究结果显示,死亡组患者血清骨硬化蛋白水平明显高于存活组,并且当血清骨硬化蛋白截断值为 0.72 pg/mL 时,预测多发性骨髓瘤患者 1 年内发生死亡的灵敏度为 67.5%,特异度为 94.1%,AUC 为 0.842。本研究结果显示,联合检测血清 MIP-1 $\alpha$ 、TRACP-5b 和骨硬化蛋白水平对多发性骨髓瘤患者 1 年内发生死亡具有更高的预测效能,其灵敏度为 90.0%,特异度为 87.1%,AUC 为 0.934,高于单项指标,说明 3 项指标对预测多发性骨髓瘤患者 1 年内发生死亡具有一定的互补性,单项指标均与骨质形成和吸收相关的指标可能存在内在联系,具体机制需要进一步研究。

综上所述,MIP-1 $\alpha$ 、TRACP-5b 和骨硬化蛋白参与了多发性骨髓瘤的发生和发展,对多发性骨髓瘤患者 1 年内发生死亡具有较高的预测价值。

## 参考文献

- [1] ALLEGRA A, DI GIOACCHINO M, TONACCI A, et al. Multiple myeloma cell-derived exosomes: implications on tumorigenesis, diagnosis, prognosis and therapeutic strategies[J]. *Cells*, 2021, 10(11):2865-2869.
- [2] SOLIMAN A M, DAS S, TEOH S L. Next-generation biomarkers in multiple myeloma: understanding the molecular basis for potential use in diagnosis and prognosis[J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(14):7470-7478.
- [3] HU S, ZHANG C, NI L, et al. Stabilization of HIF-1 $\alpha$  alleviates osteoarthritis via enhancing mitophagy[J]. *Cell Death Dis*, 2020, 11(6):481-486.
- [4] TERPOS E, NTANANIS-STATHOPOULOS I, KATODRITOU E, et al. Carfilzomib improves bone metabolism in patients with advanced relapsed/refractory multiple myeloma: results of the carmma study[J]. *Cancers (Basel)*, 2021, 13(6):1257-1263.
- [5] MCDONALD M M, REAGAN M R, YOULTEN S E, et al. Inhibiting the osteocyte-specific protein sclerostin increases bone mass and fracture resistance in multiple myeloma[J]. *Blood*, 2017, 129(26):3452-3464.
- [6] 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(2017 年修订)[J]. *中华内科杂志*, 2017, 56(11):866-870.

- in non-syndromic deafness patients in hainan province have a different mutational spectrum compared to patients from mainland China[J]. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*, 2018,108:49-54.
- [5] 赵敏,申敏,阮自琦,等. 携带线粒体 12SrRNA 基因突变的新生儿母系家族史分析[J]. *中国听力语言康复科学杂志*, 2021,19(6):410-412.
- [6] 令娜娜,郭玉芬,徐百成. 遗传性耳聋的三级预防策略进展[J]. *实用预防医学*, 2021,28(8):1021-1025.
- [7] CHEN S, LIANG Z, CHEN B, et al. The prevalence of deafness associated mutations in neonates: a meta-analysis of clinical trials[J]. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*, 2019,121(1):99-108.
- [8] 魏新亭,顾洁,朱小燕,等. 宁夏地区 4 169 例孕妇耳聋基因产前筛查及临床意义分析[J]. *中国妇幼保健杂志*, 2022,37(4):720-723.
- [9] 徐梦洁,张昊晴,李彩云,等. 郴州市 1 105 名育龄女性常见遗传性耳聋基因筛查结果分析[J]. *中华耳科学杂志*, 2020,18(2):342-347.
- [10] 赵艳辉,张萌,韩瑞,等. 6 278 例育龄妇女常见非综合征性耳聋基因突变检测结果分析[J]. *中华耳科学杂志*, 2018,16(6):876-881.
- [11] ZHAO X, CHENG X, HUANG L, et al. Novel compound heterozygous mutations in SLC26A4 gene in a Chinese family with enlarged vestibular aqueduct[J]. *Biosci Trends*, 2018,12(5):502-506.
- [12] 田永安. 前庭导水管扩大患者 SLC26A4 基因的分子诊断及变异解读[D]. 郑州: 郑州大学, 2021.
- [13] 巫静帆,李小霞,谭淑娟,等. 东莞户籍 33 810 例新生儿听力筛查联合耳聋基因检测与分析[J]. *中华耳科学杂志*, 2018,16(2):196-180.
- [14] 方炳雄,蔡勉珊,张俊贤,等. 粤东地区 1 430 例新生儿遗传性耳聋基因筛查结果分析[J]. *广东医科大学学报*, 2019,37(1):12-15.
- [15] 孙秀艳,尚丽新,李冰,等. 新生儿听力筛查联合耳聋基因检测临床价值研究[J]. *人民军医*, 2020,63(2):159-161.
- [16] 张萌,赵艳辉,赵肖月,等. 辽宁地区 43 133 例孕妇常见耳聋基因筛查结果分析[J]. *中华耳科学杂志*, 2021,19(6):903-908.
- [17] DENG Y, SANG S, WEN J, et al. Reproductive guidance through prenatal diagnosis and genetic counseling for recessive hereditary hearing loss in high-risk families[J]. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*, 2018,115:114-119.
- [18] LEVY B, STOSIC M. Traditional prenatal diagnosis: past to present[J]. *Methods Mol Biol*, 2019,1885:3-22.
- [19] 查树伟,许豪勤,查估,等. 孕期耳聋基因诊断及产前干预的研究进展[J]. *中国医药指南*, 2018,16(12):46.
- [20] GEPPERT J, STINTON C, JOHNSON S, et al. Antenatal screening for fetal trisomies using microarray-based cell-free DNA testing: a systematic review and meta-analysis[J]. *Prenat Diagn*, 2020,40(4):454-462.

(收稿日期:2022-04-06 修回日期:2022-10-20)

(上接第 154 页)

- [7] 中华医学会血液学分会. 多发性骨髓瘤骨病诊治指南[J]. *中华血液学杂志*, 2011,32(10):721-723.
- [8] ELZAKRA N, KIM Y. HIF-1alpha metabolic pathways in human cancer[J]. *Adv Exp Med Biol*, 2021,1280:243-260.
- [9] STEGEN S, LAPERRÉ K, EELEN G, et al. HIF-1alpha metabolically controls collagen synthesis and modification in chondrocytes[J]. *Nature*, 2019,565(7740):511-515.
- [10] 刘泰然. 巨噬细胞炎症蛋白-1α 及骨硬化蛋白水平与多发性骨髓瘤骨病的相关性研究[J]. *中国基层医药*, 2014,21(23):3540-3542.
- [11] ZHANG F J, LUO W, LEI G H. Role of HIF-1alpha and HIF-2alpha in osteoarthritis[J]. *Joint Bone Spine*, 2015,82(3):144-147.
- [12] TERPOS E, KATODRITOU E, SYMEONIDIS A, et al. Effect of induction therapy with lenalidomide, doxorubicin and dexamethasone on bone remodeling and angiogenesis in newly diagnosed multiple myeloma[J]. *Int J Cancer*, 2019,145(2):559-568.
- [13] TATEKOSHI A, SATO T, IBATA S, et al. Markers of bone metabolism in multiple myeloma patients switched from zoledronic acid to denosumab[J]. *Rinsho Ketsueki*, 2014,55(11):2271-2276.
- [14] 王一惟,郭剑明,王国民. 前列腺癌患者骨转移的血清学证据研究进展[J]. *肿瘤防治研究*, 2014,41(2):102-106.
- [15] TERPOS E, KASTRITIS E, NTANANISIS-STATHOPOULOS I, et al. Consolidation therapy with the combination of bortezomib and lenalidomide (VR) without dexamethasone in multiple myeloma patients after transplant: effects on survival and bone outcomes in the absence of bisphosphonates[J]. *Am J Hematol*, 2019,94(4):400-407.
- [16] TERPOS E, CHRISTOULAS D, GAVRIATOPOULOU M, et al. Mechanisms of bone destruction in multiple myeloma[J]. *Eur J Cancer Care (Engl)*, 2017,26(6):12761.
- [17] 王晓桃,何玉婵,王航飞,等. 巨噬细胞炎症蛋白-1α 通过骨硬化蛋白抑制骨髓瘤骨病患者成骨细胞功能研究[J]. *重庆医学*, 2019,48(8):1261-1266.
- [18] MABILLE C, RUYSSSEN-WITRAND A, DEGBOE Y, et al. DKK1 and sclerostin are early markers of relapse in multiple myeloma[J]. *Bone*, 2018,113:114-117.

(收稿日期:2022-05-13 修回日期:2022-10-15)