

论著·临床研究

多发性骨髓瘤患者的血清PINP、DKK1和SFRP3水平及其临床意义

王 晖 同海宁 郑 研 侯 君 茹杏丽 张维华 高秋英 侯丽敏

(陕西省人民医院血液科,陕西省西安市 710068)

【摘要】 目的 探讨多发性骨髓瘤(MM)患者的血清I型原胶原氨基端前肽(PINP)、Dickkopf Wnt信号通路抑制因子1(DKK1)和分泌型卷曲相关蛋白3(SFRP3)水平及其临床意义。**方法** 纳入150例MM患者(MM组)及150健康体检者(对照组)。比较两组研究对象之间、不同临床分期MM患者之间、不同临床疗效MM患者之间的血清DKK1、PINP、SFRP3水平。采用Logistic回归模型分析治疗前血清DKK1、PINP和SFRP3水平与MM患者临床疗效的关系。采用受试者工作特征(ROC)曲线分析治疗前血清DKK1、PINP和SFRP3水平对MM患者临床疗效的预测效能。**结果** MM组患者治疗前血清DKK1、PINP和SFRP3水平高于对照组($P<0.05$); I期、II期、III期MM患者治疗前血清DKK1、PINP、SFRP3水平依次升高($P<0.05$);有效组患者治疗前血清DKK1、PINP、SFRP3水平低于无效组($P<0.05$)。治疗前血清DKK1、SFRP3、PINP水平升高是影响MM患者临床疗效的独立危险因素($P<0.05$)。治疗前血清DKK1和SFRP3水平对MM患者临床疗效无预测价值(曲线下面积 <0.5 , $P>0.05$),而治疗前血清PINP水平对MM患者的临床疗效有一定的预测价值(曲线下面积=0.663, $P<0.05$)。**结论** MM患者治疗前的血清DKK1、PINP和SFRP3水平高于健康人群,且与疾病严重程度有关,是MM患者临床疗效的影响因素。治疗前血清PINP水平对预测MM患者的临床疗效有一定的价值。

【关键词】 多发性骨髓瘤;I型原胶原氨基端前肽;Dickkopf Wnt信号通路抑制因子1;分泌型卷曲相关蛋白3;影响因素;疗效预测

【中图分类号】 R 551.3 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 0253-4304(2024)01-0048-05

DOI:10.11675/j.issn.0253-4304.2024.01.08

Levels of serum PINP, DKK1, and SFRP3 in patients with multiple myeloma and their clinical significance

WANG Hui, TONG Haining, ZHENG Yan, HOU Jun, RU Xinli, ZHANG Weihua, GAO Qiuying, HOU Limin

(Department of Hematology, Shaanxi Provincial People's Hospital, Xi'an 710068, Shaanxi, China)

【Abstract】 Objective To investigate the levels of serum N-terminal propeptide of type I procollagen (PINP), Dickkopf Wnt signaling pathway inhibitor 1 (DKK1), and secreted frizzled related protein 3 (SFRP3) in patients with multiple myeloma (MM), and their clinical significance. **Methods** A total of 150 MM patients (the MM group) and 150 healthy check-up individuals (the control group) were enrolled. The levels of serum DKK1, PINP, and SFRP3 were compared between research subjects of the two groups, between MM patients with different clinical stages, and between MM patients with different clinical efficacy. The relation of pre-treatment serum DKK1, PINP, and SFRP3 levels with MM patients' clinical efficacy was analyzed by employing the Logistic regression model. The receiver operating characteristic (ROC) curve

第一作者简介:王晖,硕士,副主任医师,研究方向为血液系统恶性肿瘤。

通信作者简介:侯丽敏,硕士,主治医师,研究方向为淋巴系统肿瘤的综合治疗。

was used to analyze the efficiency of serum DKK1, PINP, and SFRP3 levels for predicting clinical efficacy in MM patients. **Results** The MM group exhibited higher levels of serum DKK1, PINP, and SFRP3 as compared with the control group ($P<0.05$), and pre-treatment serum DKK1, PINP, and SFRP3 levels of MM patients were elevated successively in stages I, II, and III ($P<0.05$). The effective group yielded lower levels of serum DKK1, PINP, and SFRP3 as compared with the ineffective group before treatment ($P<0.05$). The elevations of pre-treatment serum DKK1, SFRP3, and PINP levels were the independent risk factors for affecting MM patients' clinical efficacy ($P<0.05$). There was no predictive value of pre-treatment serum DKK1 and SFRP3 levels for MM patients' clinical efficacy (area under the curve <0.5 , $P>0.05$), while pre-treatment serum PINP level exerted predictive value on MM patients' clinical efficacy to a certain extent (area under the curve=0.663, $P<0.05$). **Conclusion** Serum DKK1, PINP, and SFRP3 levels of MM patients are higher than those of healthy population, and are related to disease severity, which are the influencing factors for MM patients' clinical efficacy. Pre-treatment serum PINP level exerts a value for predicting MM patients' clinical efficacy to a certain extent.

【Key words】 Multiple myeloma, N-terminal propeptide of type I procollagen, Dickkopf Wnt signaling pathway inhibitor 1, Secreted frizzled related protein 3, Influencing factors, Efficacy prediction

多发性骨髓瘤(multiple myeloma, MM)是一种恶性浆细胞疾病,在血液系统疾病中的占比约为25%^[1-2]。MM的主要特征为浆细胞异常增生且伴有大量单克隆免疫球蛋白,从而导致骨破坏,引起骨髓功能异常,增加骨折的发生风险^[2]。MM患者骨髓中巨噬细胞分泌的一系列细胞因子及其他产物,可随着疾病的进展导致多器官功能损害,如肾脏损害、骨骼破坏、骨髓浸润性损害等^[3]。研究发现, I型原胶原氨基端前肽(N-terminal propeptide of type I procollagen, PINP)、dickkopf Wnt信号通路抑制因子1(dickkopf Wnt signaling pathway inhibitor 1, DKK1)和分泌型卷曲相关蛋白3(secreted frizzled related protein 3, SFRP3)与MM的发生密切相关^[4-6]。PINP是反映骨吸收情况的最有代表性标志物,也是具有高敏感性、高特异性的骨代谢指标。DKK1、SFRP3参与Wnt信号通路对骨细胞增殖与分化的调控,该信号通路异常可导致骨组织发生畸变^[7-8]。目前有关血清DKK1、PINP和SFRP3水平与MM发生的相关性研究报告较多,但三者对MM患者临床疗效的影响鲜见报告。本文旨在探讨MM患者血清DKK1、PINP和SFRP3水平及其对疗效的影响,为临床治疗MM提供参考。

1 资料与方法

1.1 临床资料 选取2015年1月至2020年1月我院收治的150例初诊MM患者作为MM组,其中I期48例、II期62例、III期40例,免疫分型为IgG 89例、IgA 38例、IgD 17例、轻链6例。同时纳入同期在我院进行健康体检的150例健康体检者作为对照组。纳入标准:(1)MM组患者符合《中国多发性骨髓瘤诊治指南(2015年修订)》^[9]中关于MM的诊断标准;(2)年龄为18~80岁;(3)对本研究内容知情同意,并能配合完成相关检查。MM组排除标准:(1)合并其他恶性肿瘤;(2)合并严重的器质性病变;(3)伴有精神障碍;(4)已经接受过糖皮质激素、双磷酸盐治疗;(5)对糖皮质激素、双磷酸盐过敏。对照组排除标准:(1)合并慢性疾病;(2)健康体检结果异常;(3)合并精神疾病。两组研究对象的性别、年龄、体质指数差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性,见表1。

表1 两组研究对象一般资料的比较

组别	n	男性/女性 (n)	年龄 ($\bar{x}\pm s$, 岁)	体质指数 ($\bar{x}\pm s$, kg/m ²)
MM组	150	77/73	46.81 \pm 2.94	23.85 \pm 1.85
对照组	150	74/76	46.91 \pm 2.38	23.84 \pm 1.73
χ^2/t 值		0.120	0.323	0.048
P值		0.729	0.746	0.961

1.2 MM组的治疗方法 采用VCD方案进行化疗。于入院后第1天、第4天、第8天、第11天,给予硼替佐米(西安杨森制药有限公司,国药准字H22022673)静脉滴注,剂量为1.3 mg/m²,1次/d;于入院后第1天、第2天、第4天、第5天、第8天、第9天、第11天、第12天,给予地塞米松(遂成药业股份有限公司,国药准字H41021255)静脉滴注,剂量为20 mg/d,1次/d;于入院后第1天、第8天,给予环磷酰胺(江苏盛迪医药有限公司,国药准字H32020857;规格:0.2 g)静脉滴注,剂量为350 mg/m²,1次/d。21 d为1个周期,治疗3个周期后评价疗效。

1.3 观察指标

1.3.1 血清DKK1、PINP和SFRP3水平:采集健康对照组体检时,MM组治疗前的空腹静脉血5 mL,采用乙二胺四乙酸抗凝处理后,以3 000 r/min离心10 min,取上层血清冻存于-80 °C待测。采用ELISA检测血清DKK1、PINP和SFRP3水平。试剂盒均购自R & D Systems公司,严格按照说明书进行操作,控制批内差异<10%,批间差异<15%。

1.3.2 临床疗效:参考《中国多发性骨髓瘤诊治指南(2015年修订)》^[9]评估MM组患者的临床疗效。本研究涉及的指标包括完全缓解、严格意义的完全缓解、部分缓解、非常好的部分缓解、疾病稳定、疾病进展,将完全缓解、严格意义的完全缓解、部分缓解、非常好的部分缓解定义为有效,将疾病稳定、疾病进展定义为无效。

1.4 统计学分析 采用SPSS 20.0软件进行统计学分析。符合正态分布的计量资料以($\bar{x}\pm s$)表示,两组间比较采用两独立样本 t 检验或 t' 检验,多组间比较采用单因素方差分析,进一步组间两两比较采用SNK- q 检验;计数资料以例数(百分比)表示,组间比较采用 χ^2 检验;采用Logistic回归模型分析影响MM患者临床疗效的因素;采用受试者工作特征(receiver operating characteristic, ROC)曲线评估血清PINP、DKK1、SFRP3水平预测MM患者临床疗效的效能,0.5<曲线下面积<0.7表示预测效能一般,曲线下面积 ≥ 0.7 表示预测效能较高。以 $P<0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 MM组与对照组血清DKK1、PINP和SFRP3水平的比较 MM组患者治疗前血清DKK1、PINP和SFRP3水平高于对照组($P<0.05$),见表2。

表2 MM组与对照组血清DKK1、PINP和SFRP3水平的比较($\bar{x}\pm s$)

组别	n	DKK1 (ng/mL)	PINP (μ g/L)	SFRP3 [p/(μ g·L)]
MM组	150	8.77 \pm 2.26	25.48 \pm 7.13	3.23 \pm 0.12
对照组	150	2.83 \pm 0.87	22.93 \pm 8.21	0.13 \pm 0.04
t/t' 值		30.041	2.872	300.156
P 值		<0.001	0.004	<0.001

2.2 不同临床分期MM患者之间血清DKK1、PINP和SFRP3水平的比较 治疗前,I期、II期、III期患者血清DKK1、PINP、SFRP3水平依次升高($P<0.05$),见表3。

表3 治疗前不同临床分期MM患者血清DKK1、PINP和SFRP3水平的比较($\bar{x}\pm s$)

临床分期	n	DKK1(ng/mL)	PINP(μ g/L)	SFRP3[p/(μ g·L)]
I期	48	5.03 \pm 0.94	25.33 \pm 6.71	0.21 \pm 0.05
II期	62	10.28 \pm 2.71*	28.38 \pm 8.37*	0.68 \pm 0.19*
III期	40	14.27 \pm 3.83**	31.63 \pm 8.53**	3.68 \pm 0.95**
F 值		18.667	6.418	1 152.351
P 值		<0.001	<0.001	<0.001

注:与I期比较,* $P<0.05$;与II期比较,# $P<0.05$ 。

2.3 不同临床疗效MM患者之间血清DKK1、PINP和SFRP3水平的比较 根据治疗3个周期后的临床疗效将患者分为两组,其中115例纳入有效组,35例纳入无效组,有效组患者治疗前血清DKK1、PINP、SFRP3水平低于无效组($P<0.05$),见表4。

表4 不同疗效MM患者治疗前血清DKK1、PINP和SFRP3水平的比较($\bar{x}\pm s$)

组别	n	DKK1(ng/mL)	PINP(μ g/L)	SFRP3[p/(μ g·L)]
有效组	115	3.72 \pm 1.06	19.35 \pm 5.38	0.88 \pm 0.15
无效组	35	9.87 \pm 2.41	32.87 \pm 13.62	3.42 \pm 0.11
t 值		14.671	8.693	92.780
P 值		<0.001	<0.001	<0.001

2.4 影响MM患者临床疗效的因素 以临床疗效为因变量(有效=1,无效=0),以治疗前血清DKK1、SFRP3、PINP水平为自变量(实测值)进行Logistic回归分析,结果显示,治疗前血清DKK1、SFRP3、PINP水平升高是影响MM患者临床疗效的独立危险因素($P<0.05$),见表5。

表5 Logistic回归分析结果

变量	β 值	SE 值	Wald χ^2 值	P 值	OR值(95% CI)
DKK1	-1.253	0.195	41.289	<0.001	0.286(0.195, 0.419)
PINP	-1.098	0.356	9.513	0.002	0.334(0.166, 0.670)
SFRP3	-1.564	0.361	18.770	<0.001	0.209(0.103, 0.425)

2.5 治疗前血清 DKK1、PINP 和 SFRP3 水平预测 MM 患者临床疗效的价值 治疗前血清 DKK1 和 SFRP3 水平对 MM 患者临床疗效无预测价值,而血清 PINP 水平对 MM 患者临床疗效有一定的预测价值,见图 1、表 6。

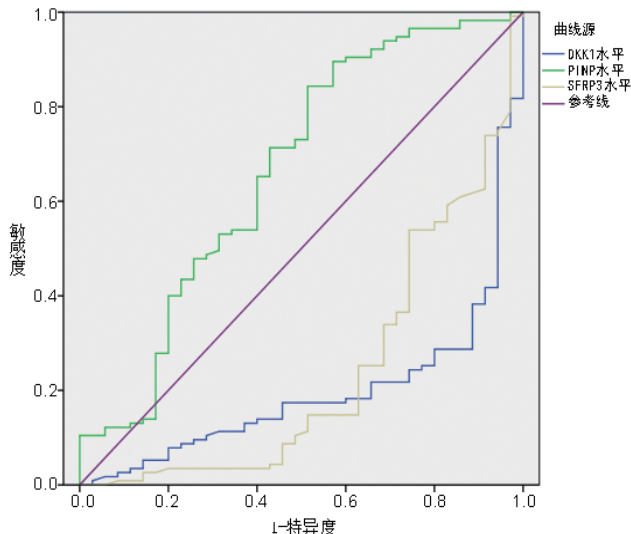


图1 治疗前血清 DKK1、PINP 和 SFRP3 水平
评估 MM 患者临床疗效的 ROC 曲线图

表6 治疗前血清 DKK1、PINP 和 SFRP3
水平预测 MM 患者临床疗效的效能

指标	曲线下面积	P值	敏感度(%)	特异度(%)
血清 DKK1 水平	0.195	0.953	24.8	39.7
血清 PINP 水平	0.663	0.004	82.4	83.4
血清 SFRP3 水平	0.239	0.916	32.5	38.4

3 讨论

MM 是一种常见的血液系统恶性肿瘤,因对该疾病的重视程度不高,很多患者在患病早期出现误诊、漏诊而导致治疗效果不佳,预后较差^[9-11]。研究显示,MM 患者的骨小梁及骨基质遭到大量破坏,形成溶骨性病灶,可累及肋骨、盆骨、脊柱骨等部位,约有 2/3 的 MM 患者因骨痛而到医院就诊^[12]。在骨髓微环境中,体内的成骨细胞及破骨细胞相互作用维持动态平衡,营造一个正常的骨生理环境,而在 MM 中,因受到内在与外在因素的影响,破骨细胞及分化细胞因子的动态平衡被打破,继而溶骨性病灶形成^[13-15]。骨代谢标志物是在骨转化过程中产生的一些代谢物质,根据生理作用的不同,可分为骨吸收标志物、骨形成标志物。PINP 是用于反映骨吸收最有代表性的标志物,也是具有高敏感性、高特异性的骨代谢指

标^[16]。同时, PINP 作为 Wnt 信号通路的抑制因子之一,可以调节骨细胞的增殖与分化,参与骨发生过程, Wnt 信号通路异常可影响 PINP 的表达,进而导致骨组织发生畸变,影响骨细胞分化,诱发溶骨性破坏^[17]。因此,检测血清 PINP 水平,有助于了解 MM 患者机体骨转换情况。本研究结果显示, MM 组患者治疗前血清 PINP 水平高于对照组,且临床分期越高, MM 患者血清 PINP 水平越高 ($P < 0.05$),说明随着临床分期的增加,单克隆浆细胞在骨髓内的恶性增殖程度更高,进一步抑制骨细胞分化,加重溶骨性破坏。化疗是目前临床治疗 MM 的常用方法,给予药物调控骨细胞分化依赖性信号通路后, MM 患者的骨性破坏可被抑制,肿瘤负荷减轻^[18-19],可在一定程度上控制患者病情。但同一化疗方案治疗的效果可出现个体差异,部分患者的病情控制不佳。故寻找疗效预测指标对于治疗方案的制订具有重要的临床意义。本研究中,有效组患者治疗前血清 PINP 水平低于无效组,治疗前血清 PINP 水平升高是影响 MM 患者临床疗效的独立危险因素 ($P < 0.05$); ROC 曲线分析结果提示,治疗前血清 PINP 水平对 MM 患者临床疗效具有一定的预测价值。上述结果提示,治疗前血清 PINP 水平与 MM 患者疗效密切相关,可用于辅助评估患者对治疗方案的反应性。

临床研究发现, MM 患者成骨细胞的数量及活性明显降低,溶骨性病灶的形成与成骨细胞活性抑制所致的骨修复减弱有关^[20]。DKK1 与骨质破坏、骨吸收增加有关,其可抑制 Wnt 信号通路,增加破骨细胞形成而引发骨代谢异常^[4]。SFRP3 也可以特异性地结合 Wnt 蛋白,抑制 Wnt 信号通路的活性,参与细胞增殖、分化和凋亡的调控^[6]。本研究结果显示, MM 组患者治疗前血清 DKK1、SFRP3 水平高于对照组,且临床分期越高,上述指标水平呈上升趋势 ($P < 0.05$)。分析其原因:骨髓瘤患者血清 DKK1、SFRP3 水平升高,间接激活了局部破骨细胞的活性,导致骨质吸收,促进了骨髓瘤细胞的生长,加快了骨髓瘤的进展。此外,有效组患者治疗前血清 DKK1、SFRP3 水平低于无效组,治疗前血清 DKK1、SFRP3 水平升高是影响 MM 患者临床疗效的独立危险因素 ($P < 0.05$),这可能是因为 DKK1、SFRP3 水平高的患者病情更为严重,治疗后症状的改善有限。因此,应加强 MM 的早诊断和早治疗,从而提高药物的控制效果。然而, ROC 曲线分析

结果提示,治疗前血清DKK1和SFRP3水平对MM患者临床疗效无预测价值,这或许与本研究样本量较小、存在混杂因素等有关。

综上所述,MM患者的血清DKK1、PINP和SFRP3水平高于健康人群,且与疾病严重程度有关,是疗效的影响因素。治疗前检测血清PINP水平有助于评估MM患者的治疗效果,而血清DKK1、SFRP3水平对临床疗效的预测价值有待进一步研究以明确。

参 考 文 献

- [1] 冶 薇,程 虹,封 敏.血清DKK1、 β 2-微球蛋白水平与多发性骨髓瘤患病程度的相关性[J].临床输血与检验,2019,21(6):564-567.
- [2] van Andel H, Kocemba KA, Spaargaren M, et al. Aberrant Wnt signaling in multiple myeloma: molecular mechanisms and targeting options[J]. Leukemia, 2019, 33(5): 1063-1075.
- [3] 李 玲,谢 军,崔丽娟.以硼替佐米为主的化疗方案对多发性骨髓瘤患者DKK1与RANKL表达的影响[J].宁夏医科大学学报,2019,41(7):728-731.
- [4] 卢玉华.血清SDF-1、DKK1水平与多发性骨髓瘤病情进展的关系[J].检验医学与临床,2023,20(5):689-691.
- [5] 曹卫华,李 超,段丽娟.多发性骨髓瘤患者血清SDF-1、PINP、IL-33水平及意义[J].实用癌症杂志,2021,36(7):1091-1094.
- [6] 李 强,高秀娟,赵洪国.多发性骨髓瘤病人血清SFRP3检测及其临床意义[J].齐鲁医学杂志,2016,31(5):553-555.
- [7] 刘汉涛,赵良虎,秦宏敏.circ ANKIB1通过miR-217/DKK1轴调控骨肉瘤恶性生物学行为的机制研究[J].局解手术学杂志,2022,31(11):963-970.
- [8] 王勤俭,李泊泊.基于PPAR- γ /SFRP5信号通路探究三期辨证中药复方对骨质疏松大鼠破骨细胞增殖分化的作用机制[J].现代中西医结合杂志,2023,32(3):293-301.
- [9] 杜 鹃,侯 健.《中国多发性骨髓瘤诊治指南(2015年修订)》诊断部分解读[J].中华内科杂志,2016,55(2):91-92.
- [10] 金玉龙.地西他滨与蛋白酶体抑制剂协同抗骨髓瘤活性涉及Wnt/ β -catenin通路[D].西安:空军军医大学,2018.
- [11] Jin Y, Xu L, Wu X, et al. Synergistic efficacy of the demethylation agent decitabine in combination with the protease inhibitor bortezomib for treating multiple myeloma through the Wnt/ β -catenin pathway[J]. Oncol Res, 2019, 27(6): 729-737.
- [12] 刘仁同.硼替佐米联合地塞米松对老年多发性骨髓瘤患者基质细胞衍生因子-1、趋化因子受体4表达及血管密度的影响[J].中国老年学杂志,2020,40(3):529-532.
- [13] Moret F, Marschall J, Atkinson A, et al. Characteristics of respiratory virus infections in autologous hematopoietic stem cell transplantation patients, a prospective study, Bern, Switzerland, 2015-2017[J]. Infect Dis (Auckl), 2021, 53(4):274-280.
- [14] Lavatelli F, Palladini G, Merlini G. Perspectives in developments of mass spectrometry for improving diagnosis and monitoring of multiple myeloma and other plasma cell disorders[J]. Clin Chem Lab Med, 2021, 59(4):633-635.
- [15] 王 晋,蔡智慧,李文娟,等.基质细胞衍生因子与DKK1在多发性骨髓瘤骨病的表达和相互作用[J].解剖学杂志,2015,38(4):399-401.
- [16] 马荣军,杨世伟,袁晓莉,等.蛋白酶体抑制剂对骨髓瘤骨病患者血清骨代谢物的影响及临床意义[J].中华医学杂志,2020,100(26):2032-2035.
- [17] 冯阳阳,常宝生,赵程锦,等.芹菜素调节绝经后骨质疏松症大鼠骨吸收与骨形成稳态的作用[J].热带医学杂志,2023,23(9):1203-1211,1178.
- [18] Hagen P, D'Souza A, Hari P, et al. Busulfan, melphalan, and bortezomib compared to melphalan as a high dose regimen for autologous hematopoietic stem cell transplantation in multiple myeloma: long term follow up of a novel high dose regimen[J]. Leuk Lymphoma, 2020, 61(14):3484-3492.
- [19] 许景艳,马玉娟,欧阳建,等.白细胞介素6、肿瘤坏死因子 α 和Dickkopf1在多发性骨髓瘤中的表达及临床意义[J].医学研究生学报,2012,25(8):820-823.
- [20] Peña C, Riva E, Schutz N, et al. Different outcomes for transplant-eligible newly diagnosed multiple myeloma patients in Latin America according to the public versus private management: a GELAMM study [J]. Leuk Lymphoma, 2020, 61(13):3112-3119.

(收稿日期:2023-10-20 修回日期:2023-12-25)