

多发性骨髓瘤患者血清脂质代谢变化及其临床意义

蒋长顺¹, 贺学姣²

[摘要] 目的: 探讨多发性骨髓瘤(MM)患者血清总胆固醇等脂质变化及其临床意义。方法: 测定 48 例 MM 患者在治疗前和治疗后的血清总胆固醇(TC)、甘油三酯(TG)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)及与脂质代谢相关的生物化学指标, 并对血清胆固醇与血浆蛋白变化作相关分析。结果: MM 患者治疗前 TC 和 HDL-C 比正常人群明显偏低($P < 0.001$), 且 TC 水平与血浆总蛋白(TP)呈负相关($P < 0.01$), 与血清白蛋白(Alb)呈正相关($P < 0.01$)。经 MP 治疗 2 个月后, 好转患者血清脂质水平均有不同程度改善, 其中 TC 和 HDL-C 改善显著($P < 0.001$)。结论: 血清总胆固醇可以作为多发性骨髓瘤患者实验辅助诊断和临床疗效观察有用的生物化学指标。

[关键词] 多发性骨髓瘤; 血脂分析

[中国图书资料分类法分类号] R 733.3 [文献标识码] A

Change of serum lipid metabolism in patients with multiple myeloma and its clinical significance

JIANG Chang-shun, HE Xue-jiao

(Department of Clinical Biochemistry, Anhui Medical College, Hefei 230061, China)

[Abstract] **Objective:** To investigate the change of biochemical index of blood lipid profiles such as serum total cholesterol levels in patients with multiple myeloma(MM) and its clinical significance. **Methods:** The serum total cholesterol(TC), triglyceride(TG), high density lipoprotein cholesterol (HDL-C), and other biochemistry markers correlated with lipid metabolism were determined at the time of diagnosis and two months later in 48 patients with MM. The relativity analysis was made between serum TC and plasma albumen.

Results: The untreated MM had reduced TC($P < 0.001$) and HDL-C($P < 0.001$) levels compared with the healthy. There were negative correlations between serum TC levels and plasma total protein(TP) levels($P < 0.001$), while there were positive correlations between TC levels and albumin(Alb) levels($P < 0.01$) in all untreated MM. Two months after treatment, the blood lipid levels improved in all patients with MM, while a notable increase of serum TC and HDL-C levels($P < 0.001$) was observed in all the patients responding to the therapy. **Conclusions:** The serum total cholesterol might be considered a useful biochemical and prognostic index in experimental diagnosis and estimating the clinical effect for patients with MM.

[Key words] multiple myeloma; blood lipid analysis

流行病学调查以及人群干预试验发现, 低血清总胆固醇(TC)与非心血管疾病(尤其是癌症)的死亡率升高有关^[1]。在各种肿瘤中, 有关血液系统肿瘤与低血清总 TC 的相关性日益受到关注^[2], 多发性骨髓瘤(MM)是克隆性浆细胞异常增生性疾病, 是死亡率较高的血液系统恶性肿瘤之一, 国内对 MM 患者血清 TC 变化及其临床意义的报道甚少。本文通过对 MM 患者血中总胆固醇、高密度脂蛋白胆固醇、甘油三酯等脂质以及相关生化指标的测定, 分析其在 MM 患者诊断和疗效监控中的临床价值。

1 资料与方法

1.1 病例及对照组选择

收集 1996 年 6 月~2001

年 12 月间被明确诊断为 MM 的患者 48 例, 其中男 25 例, 女 23 例; 年龄 38~78 岁, 其中 <40 岁 1 例, 40~49 岁 5 例, 50~59 岁 16 例, 60~69 岁 19 例, 70~78 岁 7 例。均符合国内有关 MM 的诊断标准^[3]。正常对照组 88 名选取来自近期体检的同年龄组无高脂血症的正常人群。

1.2 标本采集 正常对照组及 MM 患者在治疗前和经 MP 治疗 2 个月后分别采集清晨 6~7 时空腹 12 h 以上静脉血。

1.3 测定项目及方法 总胆固醇(TC)(氧化酶法)、甘油三酯(TG)(氧化酶法)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)(磷钨酸-镁沉淀法)、总蛋白(TP)(双缩脲法)及白蛋白(Alb)(溴甲酚绿法)^[4]。

1.4 测定仪器与试剂 仪器: 美国 Beckman CX7 型生化分析仪, CB171 型半自动生化分析仪。试剂: 美国 Beckman 公司原装进口试剂和上海科华东菱公司。

1.5 统计学方法 采用方差分析和 q 检验、 t (或 t')检验及直线相关分析。

[收稿日期] 2003-11-19

[作者单位] 1. 安徽医学高等专科学校 临床生物化学教研室, 安徽合肥 230061; 2. 安徽省立医院 检验科, 安徽合肥, 230001

[作者简介] 蒋长顺(1966—), 男, 安徽巢湖人, 讲师。

2 结果

2.1 治疗前不同年龄组血脂分析 48 例 MM 患者血清中血脂和血浆蛋白的检测结果显示, 不同年龄组中, 除 TG 略有差异外 ($P < 0.05$), TC 和 HDL-C 差异均无显著性 ($P > 0.05$) (见表 1)。

表 1 不同年龄治疗前血脂检测结果比较 ($\bar{x} \pm s$; mmol/L)

年龄(岁)	n	TC	TG	HDL-C
38~	6	2.21±0.92	1.37±0.75	0.82±0.17
50~	16	2.79±0.89	1.04±0.53	0.85±0.26
60~	19	3.03±0.98	1.45±0.40*	0.89±0.21
70~79	7	2.69±0.78	0.97±0.37	0.78±0.17
F	—	1.26	2.85	0.48
P	—	>0.05	<0.05	>0.05
MS _{组内}	—	0.842	0.244	0.048

q 检验: 与 50~ 组比较 * $P < 0.05$

2.2 MM 患者与正常对照组比较 治疗前, MM 患者血脂与正常对照组相比, 差异均有显著性 ($P < 0.05 \sim 0.001$)。其中 TC、HDL-C 和 Alb 表现为明显下降, TP 表现为明显升高, TG 下降最少 (见表 2)。

表 2 治疗前与正常对照组生化检测结果比较 ($\bar{x} \pm s$)

分组	n	TC (mmol/L)	TG (mmol/L)	HDL-C (mmol/L)	TP (g/L)	ALB (g/L)
MM 组	48	2.80±0.93	1.24±0.53	0.86±0.30	85.44±19.98	30.96±8.23
对照组	88	4.76±0.69	1.41±0.43	1.35±0.21	70.90±7.30	43.20±5.8
t'	—	12.81	2.03 [△]	10.05	4.87	9.14
P	—	<0.001	<0.05	<0.001	<0.001	<0.001

△示 t 检验

2.3 TC 与血浆蛋白的关系 TC 与 TP 呈负相关 ($r = -0.4174$, $P < 0.01$), 与 Alb 呈正相关 ($r = 0.3788$, $P < 0.01$)。

2.4 治疗前后血脂对比分析 48 例 MM 患者经 MP 治疗 2 个月后, TC、TG、HDL-C 均有一定程度的升高。其中好转患者 (35/48, 占 72.9%) 治疗后血脂变化均有升高 ($P < 0.05 \sim P < 0.001$), 未愈患者 (13/48, 占 27.1%, 包括死亡 2 例) 血脂变化差异均无显著性 ($P > 0.05$) (见表 3)。

3 讨论

在 MM 患者中, 不同年龄段血脂结果分析显示, 除 TG 在个别年龄段有所变化外, 其它差异均无显著性 ($P > 0.05$), 可能是由于 MM 患者发病年龄几乎都集中在 40 岁以上所致。而与正常对照相比,

表 3 经 MP 治疗两个月前后血脂水平比较 ($\bar{x} \pm s$; mmol/L)

	TC		TG		HDL-C	
	好转	未愈	好转	未愈	好转	未愈
治疗前	2.87±0.94	2.61±0.90	1.21±0.49	1.32±0.64	0.88±0.18	0.81±0.17
治疗后	4.42±1.41	2.91±1.26	1.79±1.29	1.53±0.92	1.05±0.31	0.83±0.26
$\bar{d} \pm s_d$	1.55±1.48	0.30±0.65	0.58±1.27	0.21±0.45	0.17±0.28	0.02±0.12
t	6.20	1.66	2.70	1.68	3.59	0.60
P	<0.001	>0.05	<0.05	>0.05	<0.01	>0.05

注: 48 例 MM 患者经 MP 治疗两个月后好转 35 例, 未愈 13 例 (包括住院期间死亡 2 例)

TG 无明显差异 ($P > 0.05$), 其它项目差异均有显著性 ($P < 0.001$), 其中 TC、HDL-C 下降显著, 这个结果与文献^[5,6]报道基本一致, 与其他血液系统肿瘤的报道也一致^[7,8], 在他们报道中都显示, 癌症患者尤其是血液系统肿瘤患者中, 均呈现不同程度的低胆固醇血症, 且血清 TC 与这些疾病的不同发展阶段及其病死率呈负相关。关于 TC 下降的原因, 我们认为可能是由于增高的 TP 几乎都是来自增生的骨髓瘤细胞所分泌的异常球蛋白, 而骨髓瘤细胞增生需要消耗大量的营养性物质如白蛋白、胆固醇等, 造成 TC、HDL-C 和 Alb 显著下降, 另对这几种参数之间相关性分析也证明了这一点: TC 水平与 TP 水平呈负相关 ($P < 0.01$), 与 Alb 水平呈正相关 ($P < 0.01$)。这一观点与 Tsuchiya^[5]对 MM 患者血清中总胆固醇下降的分雷和 Halton 等^[9]对 24 例儿童急性淋巴细胞白血病患者分析后的结果相符。另外, 有学者用老鼠模型研究 MM 患者胆固醇下降机制, 认为在发生 MM 的老鼠血清中总胆固醇下降的原因是由于胆固醇参与了增殖骨髓瘤细胞中细胞膜的构成和机能, 从而大量被消耗, 以及血清胆固醇在体内的重新分配所致^[10]。Hungria 等^[11]在 MM 患者身上直接做脂质清除试验后发现, TG 在血流中的清除率与正常人一样, 而含胆固醇酯的脂质残体在血流中的清除存在障碍, 并可能通过反馈机制抑制了自身胆固醇的合成。因此, 我们认为 TC 是反映 MM 患者脂质代谢和疾病营养状态的良好生物化学指标之一。

48 例 MM 患者经 MP、VAD 等方案治疗两个月后的血脂水平分析结果显示, MM 患者在治疗后 TC、TG 及 HDL-C 均得到一定程度的改善。其中好转患者脂质变化均有显著性 ($P < 0.01$), 尤其是 TC 和 HDL-C ($P < 0.001$), 而未愈及死亡患者则无显著性 ($P > 0.05$)。可能机制是由于化疗作用使增生的骨髓瘤细胞大量减少, 所分泌的异常球蛋白也随之

下降, 营养性物质如白蛋白、胆固醇等得到很快恢复。这一结果同样可以反映血清胆固醇水平在临床化疗后的效果。

HDL-C 在 MM 患者中表现与 TC 同步下降 ($P < 0.01$), 在治疗后也有所升高, 但其升高幅度不如 TC 明显。其下降原因可能是由于 HDL-C 是含载脂蛋白最多的脂蛋白, 而异常球蛋白增生消耗大量白蛋白, 使合成载脂蛋白下降, 从而造成 HDL 血清水平偏低, 使 HDL 清除组织和血流中的胆固醇酯等脂质残体速度下降, 导致 HDL-C 减少; 另一方面, 血清 HDL 的下降可能通过脂质残体清除障碍反馈抑制了患者自身胆固醇的合成^[12]。国外关于 HDL-C 在 MM 患者血清水平的报道^[9, 12], 比较一致的观点是有不同程度的下降, 与我们的结果相符, 但对其在治疗后的变化说法不一。对此, 我们认为 HDL-C 作为肿瘤患者长期存活率的指标, 有待进一步讨论。

[参 考 文 献]

- [1] Lewis B, Tikkanen MJ. Low blood total cholesterol and mortality: Causality, consequence and confounders[J]. *Am J Cardiol*, 1994, 73(1): 80~85.
- [2] 赵水平主编. 临床血脂学[M]. 长沙: 湖南科学技术出版社, 1997: 262~270.
- [3] 张之南. 血液病诊断及疗效标准[M]. 第 2 版. 北京: 科学技术出版社, 1998: 373~376.
- [4] 叶应妩, 王毓三主编. 全国临床检验操作规程[M]. 第 2 版. 南京: 东南大学出版社, 1997: 155~157, 268~280.
- [5] Tsuchiya J. Some problems in the laboratory findings in multiple myeloma[J]. *Nippon Ketsueki Gakkai Zasshi*, 1989, 52(8): 1 273~1 278.
- [6] Aixak M, Sarandria CN, Speroni JG. Hypocholesterolemia in hematologic neoplasms[J]. *Sangre (Barc)*, 1997, 42(1): 7~10.
- [7] Marini A, Carulli G, Azzara A, et al. Serum cholesterol and triglycerides in hematological malignancies[J]. *Acta Haematol*, 1989, 81(2): 75~79.
- [8] Musolino C, Calabro L, Bellomo G, et al. Lipid profile in hematologic neoplasms[J]. *Recenti Prog Med*, 2002, 93(5): 298~301.
- [9] Halton JM, Nazir DJ, McQueen M J, et al. Blood lipid profiles in children with acute lymphoblastic leukemia[J]. *Cancer*, 1998, 83(2): 379~384.
- [10] Li JL, Li YJ, Chao YJ. Cholesterol requirement for growth of IR983F and P3X63-Ag8-U1 myeloma cells in serum-free medium[J]. *Cytobios*, 1991, 68(272): 15~22.
- [11] Hungria VT, Brandizzi LL, Chiattono CS, et al. Metabolism of an artificial emulsion resembling chylomicrons in patients with multiple myeloma[J]. *Leuk Res*, 1999, 23(7): 637~641.
- [12] Kuliszkievicz-Janus M, Baczynski S. Chemotherapy-associated changes in 31P MRS spectra of sera from patients with multiple myeloma[J]. *NMR Biomed*, 1995, 8(3): 127~132.

[文章编号] 1000-2200(2004)04-0361-01

·短篇报道·

急性硫化氢中毒后遗症 1 例

沈红先

[关键词] 气体/中毒; 硫化氢; 后遗症

[中国图书资料分类法分类号] R 595.1 [文献标识码] B

患者男, 60 岁。1971 年从事硫化氢操作工 3 年, 1974 年因硫化氢急性中毒引起昏迷, 在外院抢救治疗, 出院后常伴有头痛、头晕、失眠、腰痛、四肢酸痛, 双下肢无力, 有时怕光。并以上述症状为主诉于 1978 年在我所住院治疗, 查体正常, 心电图、脑电图、胸部 X 片、肝肾功能检查均正常, 经会诊诊断为“硫化氢中毒后遗症”。从 1978~2003 年, 先后 9 次在我所住院治疗, 均给予对症治疗, 施用的药物有: 能量合剂(包括细胞色素 C)、复方丹参、参麦、脑复康、维脑路通、刺五加、肌苷、维生素等, 并加用中药, 每次均经治疗与护理症状好转后出院。

讨论 硫化氢为无色、臭蛋味的一种窒息性气体, 其中毒机制一般认为是: 硫化氢与酶的碱金属离子和含双硫基

(-S-S-) 的蛋白质有很强的亲和力, 导致了细胞色素氧化酶、琥珀酸脱氢酶、三磷酸腺苷酶的活性受到抑制, 氧化型谷胱甘肽的耗竭, 阻断了细胞内呼吸和生物氧化过程, 使细胞缺氧, 迅速导致脑细胞和心肌的损害^[1]。近期有报道认为, 硫化氢作用的靶器官是由硫化物引起钾离子通道间的超极化作用和其他抑制机制的加强作用^[2]。而有关硫化氢中毒后遗症的报道极少, 通过该例的治疗护理, 笔者认为后遗症的发生应与中毒的程度以及抢救是否及时和所用药物有关, 例如细胞色素 C 的使用是否做到早期、足量。纵观整个病史, 患者少有阳性体征及实验室检查异常, 患者症状时轻时重未能痊愈。

[参 考 文 献]

- [1] 赵忠印, 孙颖立. 内科诊断学[M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2000: 1 078~1 080.
- [2] 刘个树, 黄建群, 史以钰. 现代急症内科学[M]. 北京: 人民军医出版社, 2003: 519~521.

[收稿日期] 2004-05-11

[作者单位] 安徽省蚌埠市职业病防治所 临床科, 233000

[作者简介] 沈红先(1971-), 女, 安徽蚌埠人, 护师。