

【DOI】 10.3969 / j.issn.1671-6450.2025.08.013

论著 · 临床

血清和尿液 IGFBP7、TIMP-2 对多发性骨髓瘤合并肾损伤患者化疗疗效及预后的评估价值

侯瑞红, 朱江涛, 席振芳, 段晓娟, 刘飞

基金项目: 国家卫生健康委医药卫生科技发展研究中心课题(W2023ZT613)

作者单位: 041000 山西临汾, 临汾市人民医院血液内科(侯瑞红、席振芳、段晓娟、刘飞); 030000 太原, 山西省中西医结合医院肾脏内科(朱江涛)

通信作者: 席振芳, E-mail: cyj3256@ sina.com



【摘要】目的 探讨血清和尿液胰岛素样生长因子结合蛋白 7 (IGFBP7)、金属蛋白酶组织抑制剂-2 (TIMP-2) 对多发性骨髓瘤合并肾损伤患者化疗疗效及预后的评估价值。方法 选取 2018 年 6 月—2023 年 6 月临汾市人民医院肾脏内科收治的多发性骨髓瘤合并肾损伤患者 328 例为研究对象。患者均接受硼替佐米+沙利度胺+地塞米松 (BTD) 方案化疗, 化疗前检测血清和尿液中 IGFBP7、TIMP-2 水平。化疗后根据疗效将患者分为缓解组 193 例和未缓解组 135 例。随访 12 个月, 失访 5 例, 根据预后分为死亡组 35 例和存活组 288 例。受试者工作特征 (ROC) 曲线分析血清和尿液 IGFBP7、TIMP-2 评估多发性骨髓瘤合并肾损伤患者化疗疗效以及预测预后的价值; 多因素 Cox 回归分析多发性骨髓瘤合并肾损伤患者预后死亡的影响因素。结果 患者均完成 4 个周期的化疗, 未缓解组血清和尿液 IGFBP7、TIMP-2 水平高于缓解组 (血清: $t/P = 29.113 / < 0.001$, $21.386 / < 0.001$; 尿液: $t/P = 27.663 / < 0.001$, $23.716 / < 0.001$); 死亡组血清和尿液 IGFBP7、TIMP-2 水平高于存活组 (血清: $t/P = 14.298 / < 0.001$, $17.110 / < 0.001$; 尿液: $t/P = 17.088 / < 0.001$, $22.987 / < 0.001$); 血清 IGFBP7、TIMP-2 和尿液 IGFBP7、TIMP-2 预测多发性骨髓瘤合并肾损伤患者化疗疗效的曲线下面积 (AUC) 分别为 0.771、0.760 和 0.811、0.770, 联合预测 AUC 为 0.885 和 0.811, 血清和尿液 IGFBP7、TIMP-2 联合的 AUC 均高于单独预测 (血清: $Z/P = 4.245 / < 0.001$, $4.542 / < 0.001$; 尿液: $Z/P = 3.093 / 0.001$, $4.021 / < 0.001$); 血清 IGFBP7、TIMP-2 和尿液 IGFBP7、TIMP-2 预测多发性骨髓瘤合并肾损伤患者预后的 AUC 分别为 0.679、0.715 和 0.786、0.794, 联合预测 AUC 为 0.887 和 0.895, 血清和尿液 IGFBP7、TIMP-2 联合的 AUC 均高于单独预测 (血清: $Z/P = 3.846 / < 0.001$, $3.190 / < 0.001$; 尿液: $Z/P = 2.372 / 0.006$, $2.093 / 0.009$); 尿液 IGFBP7、TIMP-2 预测多发性骨髓瘤合并肾损伤患者化疗疗效以及预后不良的价值大于血清 IGFBP7、TIMP-2; 化疗未缓解、血清游离轻链 (FLC) - κ/λ 高、血清和尿液 IGFBP7、TIMP-2 高是多发性骨髓瘤合并肾损伤患者预后不良的危险因素 [HR (95% CI) = 2.803 (1.503 ~ 5.229)、1.384 (1.103 ~ 1.737)、1.668 (1.036 ~ 2.687)、1.511 (1.005 ~ 2.272)、2.164 (1.207 ~ 3.891)、1.868 (1.086 ~ 3.215)]。结论 多发性骨髓瘤合并肾损伤患者血清、尿液中 IGFBP7、TIMP-2 水平增高与化疗后未能缓解以及预后不良有关, 联合血清、尿液中 IGFBP7、TIMP-2 均可有效预测多发性骨髓瘤合并肾损伤患者化疗疗效与不良预后风险, 且尿液的预测效能更优。

【关键词】 多发性骨髓瘤; 肾损伤; 胰岛素样生长因子结合蛋白 7; 金属蛋白酶组织抑制剂-2; 化疗疗效; 预后

【中图分类号】 R733.3; R692

【文献标识码】 A

Evaluation of chemotherapeutic effect and prognosis of serum and urine IGFBP7 and TIMP-2 in multiple myeloma with renal injury Hou Ruihong*, Zhu Jiangtao, Xi Zhenfang, Duan Xiaojuan, Liu Fei.* Department of Hematology, Linfen People's Hospital, Shanxi, Linfen 041000, China

Funding program: National Health Commission Research Project (W2023ZT613)

Corresponding author: Xi Zhenfang, E-mail: cyj3256@ sina.com

【Abstract】 **Objective** To assess the utility of serum/urinary insulin-like growth factor binding protein 7 (IGFBP7) and tissue inhibitor of metalloproteinases-2 (TIMP-2) in predicting chemotherapy response and prognosis in myeloma with renal injury. **Methods** A total of 328 patients with multiple myeloma and renal injury admitted to Linfen People's Hospital from June 2018 to June 2023 were enrolled. All patients received chemotherapy with the BTD (bortezomib + thalidomide + dexamethasone) regimen. Serum and urinary levels of IGFBP7 and TIMP-2 were measured before chemotherapy. After chem-

otherapy, patients were divided into a remission group and a non-remission group based on efficacy. Follow-up was conducted for 12 months, and patients were divided into a death group and a survival group based on prognosis. Multivariate Cox regression analysis was used to identify factors influencing the prognosis of patients with multiple myeloma and renal injury. Receiver operating characteristic (ROC) curve analysis was performed to evaluate the value of serum and urinary IGFBP7 and TIMP-2 in assessing chemotherapy efficacy and predicting prognosis. **Results** All patients completed 4 cycles of chemotherapy. There were 135 non-remission cases and 193 remission cases. Serum and urinary levels of IGFBP7 and TIMP-2 in the non-remission group were significantly higher than those in the remission group ($tP=29.113/<0.001$, $21.386/<0.001$, $27.663/<0.001$, $23.716/<0.001$). During follow-up, 5 patients were lost to follow-up, and 35 died. Serum and urinary levels of IGFBP7 and TIMP-2 in the death group were significantly higher than those in the survival group ($tP=14.298/<0.001$, $17.110/<0.001$, $17.088/<0.001$, $22.987/<0.001$). The area under the curve (AUC) of serum IGFBP7, TIMP-2 and urine IGFBP7, TIMP-2 in predicting the efficacy of chemotherapy in patients with multiple myeloma complicated with renal injury was 0.771, 0.760, 0.811, 0.770, respectively. The AUC of combined prediction was 0.885, 0.811, which was higher than that of IGFBP7 and TIMP-2 alone ($P<0.05$). The AUC of serum IGFBP7, TIMP-2 and urine IGFBP7, TIMP-2 in predicting the prognosis of patients with multiple myeloma complicated with renal injury were 0.679, 0.715, 0.786, 0.794, respectively. The AUC of combined prediction was 0.887, 0.895, which was higher than that of IGFBP7 and TIMP-2 alone ($P<0.05$). The value of urinary IGFBP7 and TIMP-2 in predicting the efficacy of chemotherapy and poor prognosis in patients with multiple myeloma complicated with renal injury was greater than that of serum IGFBP7 and TIMP-2. Non-remission of chemotherapy, high FLC- κ/λ , high serum and urine IGFBP7 and TIMP-2 were risk factors for poor prognosis in patients with multiple myeloma complicated with renal injury [$HR(95\% CI)=2.803(1.503-5.229)$, $1.384(1.103-1.737)$, $1.668(1.036-2.687)$, $1.511(1.005-2.272)$, $2.164(1.207-3.891)$, $1.868(1.086-3.215)$]. **Conclusion** Urinary IGFBP7/TIMP-2 are superior to serum markers for monitoring therapeutic efficacy and survival in myeloma-associated kidney injury.

【Key words】 Multiple myeloma; Renal injury; Insulin-like growth factor binding protein 7; Tissue inhibitor of metalloproteinases-2; Chemotherapy response; Prognosis

多发性骨髓瘤是一种浆细胞肿瘤性疾病, 20%~50%的多发性骨髓瘤患者可出现肾功能不全, 持续性或进行性肾功能不全与预后不良有关^[1]。早期开展化疗使疾病缓解, 改善肾功能, 延长无病进展生存期是合并肾损伤多发性骨髓瘤患者治疗的主要目标, 但仅部分患者治疗后可获得缓解和肾功能恢复^[2-4]。如不能获得理想的化疗效果, 将加剧肾损伤和肿瘤进展^[5]。胰岛素样生长因子结合蛋白 7 (insulin-like growth factor binding protein 7, IGFBP7) 是一种参与胰岛素样生长因子 (IGFs)/胰岛素信号转导通路的蛋白, 在多发性骨髓瘤细胞中高表达, 与不良预后有关^[6]。IGFBP7 在急性肾损伤模型中也会增高, 并有助于识别高危肾损伤患者^[7]。金属蛋白酶组织抑制剂-2 (tissue inhibitor of metalloproteinases 2, TIMP-2) 是一种多功能蛋白质, 在多发性骨髓瘤细胞中高表达, 促进多发性骨髓瘤细胞增殖并抑制细胞凋亡^[8]。在肾损伤刺激下 TIMP-2 表达也会增高, 与肾损伤发生和加剧密切相关^[9-10]。然而 IGFBP7、TIMP-2 是否具有评估多发性骨髓瘤合并肾损伤患者化疗疗效及预后的潜力尚不明确。基于此, 本研究探讨血清和尿液 IGFBP7、TIMP-2 对多发性骨髓瘤合并肾损伤患者化疗疗效及预后的评估价值, 报道如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料 选取 2018 年 6 月—2023 年 6 月临汾市人民医院肾脏内科收治的多发性骨髓瘤合并肾损伤患者 328 例, 其中男 192 例, 女 136 例, 年龄 61~84 (72.93 ± 10.19) 岁; 基础疾病: 高血压 151 例, 糖尿病 172 例, 高脂血症 138 例; 吸烟史 189 例, 饮酒史 147 例; 家族史 86 例; 免疫球蛋白分型: IgG 型 99 例, IgA 型 54 例, IgD 型 48 例, 轻链型 108 例, 不分泌型 19 例; Durie-Salmon 分期: I~II 期 160 例, III 期 168 例; 改良国际分期系统 (R-ISS) 分期: I~II 期 187 例, III 期 141 例。本研究严格遵循《赫尔辛基宣言》原则, 经临汾市人民医院伦理委员会批准 [审伦 (2018-23) 号], 患者或其家属知情同意并签署知情同意书。

1.2 病例选择标准 (1) 纳入标准: ①符合《中国多发性骨髓瘤诊治指南 (2017 年修订)》^[11] 中多发性骨髓瘤诊断标准; ②符合《多发性骨髓瘤肾损伤专家共识》^[12] 中肾损伤诊断标准: 血肌酐 >176.8 mmol/L, 或内生肌酐清除率 (Ccr) <40 ml/min; ③接受硼替佐米+沙利度胺+地塞米松 (BTD) 方案化疗; ④年龄 >18 岁。(2) 排除标准: ①白血病、淋巴瘤等其他类型血液肿瘤; ②不耐受化疗; ③化疗疗程未完成; ④临床资料缺失。

1.3 观测指标与方法

1.3.1 临床资料收集:患者性别、年龄、免疫球蛋白分型、R-ISS 分期、Durie-Salmon 分期、是否合并重度贫血、是否伴骨质破坏、骨髓浆细胞 $\geq 60\%$ 、化疗疗效以及实验室指标[血清乳酸脱氢酶(LDH)、 β_2 -微球蛋白(β_2 -MG)、血游离轻链(FLC)- κ/λ 、中性粒细胞明胶酶相关脂质运载蛋白(NGAL)]。

1.3.2 血清和尿液 IGFBP7、TIMP-2 检测:于化疗前采集患者空腹肘静脉血 3 ml,室温静置 30~60 min 后离心取上层液-20℃保存备检。同时收集患者晨起中段尿液 5 ml 注入无菌尿液采集器,离心取上清液-20℃保存备检。应用酶联免疫吸附试验检测血清和尿液中 IGFBP7、TIMP-2 水平,IGFBP7 试剂盒购自上海信裕生物科技有限公司(货号 XEL35241),TIMP-2 试剂盒购自上海一研生物科技有限公司(货号 EY-01H314),多功能酶标仪购自美国 Bio-Tek 公司(型号 Synergy H1)。

1.3.3 疗效评价标准:参考 2016 年国际骨髓瘤工作组(IMWG)疗效标准^[13],分为完全缓解、非常好的部分缓解、部分缓解、疾病稳定、疾病进展。将完全缓解、非常好的部分缓解、部分缓解患者纳入缓解组($n=193$),疾病稳定及疾病进展患者纳入未缓解组($n=135$)。

1.3.4 随访:所有多发性骨髓瘤患者出院后接受 12 个月随访,统计随访期间死亡情况,随访方式为门诊复诊和电话随访,随访频率为每 3 个月 1 次,随访终点时间为随访 12 个月结束时,末次随访时间为 2024 年 6

月 30 日。

1.4 统计学方法 采用 SPSS 29.0 版软件分析数据。正态分布的计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,2 组间比较采用独立样本 t 检验;计数资料以频数或构成比(%)表示,组间比较采用 χ^2 检验;受试者工作特征(ROC)曲线分析血清和尿液 IGFBP7、TIMP-2 评估多发性骨髓瘤合并肾损伤患者化疗疗效以及预测预后的价值;多因素 Cox 回归分析多发性骨髓瘤合并肾损伤患者预后死亡的影响因素。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 不同化疗效果多发性骨髓瘤合并肾损伤患者血清和尿液 IGFBP7、TIMP-2 水平比较 患者均完成 4 个周期的化疗,化疗后完全缓解 69 例,非常好的部分缓解 71 例,部分缓解 53 例,疾病稳定 72 例,疾病进展 63 例。未缓解组血清和尿液 IGFBP7、TIMP-2 水平均高于缓解组($P<0.01$),见表 1。

2.2 不同预后多发性骨髓瘤合并肾损伤患者血清和尿液 IGFBP7、TIMP-2 水平比较 随访期间失访 5 例,死亡 35 例(死亡组),存活 288 例(存活组)。死亡组血清和尿液 IGFBP7、TIMP-2 水平均高于存活组($P<0.01$),见表 2。

2.3 不同预后多发性骨髓瘤合并肾损伤患者临床资料比较 死亡组 R-ISS 分期Ⅲ期、骨髓浆细胞 $\geq 60\%$ 、化疗未缓解比例及 FLC- κ/λ 、NGAL 水平高于存活组($P<0.05$ 或 $P<0.01$),2 组其他临床资料比较差异无统计学意义($P>0.05$),见表 3。

表 1 未缓解组和缓解组多发性骨髓瘤合并肾损伤患者血清和尿液 IGFBP7、TIMP-2 水平比较 ($\bar{x}\pm s$)

Tab.1 Comparison of serum and urine levels of IGFBP7 and TIMP-2 in patients with multiple myeloma complicated with kidney injury between the non remission group and remission group

组 别	例数	血清		尿液	
		IGFBP7($\mu\text{g/L}$)	TIMP-2(ng/L)	IGFBP7($\mu\text{g/L}$)	TIMP-2(ng/L)
缓解组	193	62.19 $\pm$ 8.46	2.32 $\pm$ 0.71	72.41 $\pm$ 9.73	2.51 $\pm$ 0.82
未缓解组	135	92.35 $\pm$ 10.24	4.62 $\pm$ 1.23	106.35 $\pm$ 12.46	5.33 $\pm$ 1.33
t 值		29.113	21.386	27.663	23.716
P 值		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

表 2 存活组和死亡组多发性骨髓瘤合并肾损伤患者血清和尿液 IGFBP7、TIMP-2 水平比较 ($\bar{x}\pm s$)

Tab.2 Comparison of serum and urine levels of IGFBP7 and TIMP-2 in multiple myeloma patients with renal injury between the survival group and the death group

组 别	例数	血清		尿液	
		IGFBP7($\mu\text{g/L}$)	TIMP-2(ng/L)	IGFBP7($\mu\text{g/L}$)	TIMP-2(ng/L)
存活组	288	73.31 $\pm$ 9.03	3.16 $\pm$ 0.56	83.26 $\pm$ 9.49	3.29 $\pm$ 0.53
死亡组	35	96.32 $\pm$ 8.65	4.95 $\pm$ 0.76	112.54 $\pm$ 10.24	5.62 $\pm$ 0.81
t 值		14.298	17.110	17.088	22.987
P 值		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

表 3 存活组和死亡组多发性骨髓瘤合并肾损伤患者临床资料比较

Tab.3 Comparison of clinical data between survival and death groups of multiple myeloma patients with renal injury

项 目		存活组 (n=288)	死亡组 (n=35)	t/χ^2 值	P 值
性别[例(%)]	男	170(59.03)	19(54.29)	0.289	0.591
	女	118(40.97)	16(45.71)		
年龄($\bar{x}\pm s$,岁)		72.92 $\pm$ 10.33	73.26 $\pm$ 9.21	0.186	0.853
免疫球蛋白分型[例(%)]	IgG 型	88(30.56)	10(28.57)	0.387	0.984
	IgA 型	46(15.97)	7(20.00)		
	IgD 型	42(14.58)	5(14.29)		
	轻链型	96(33.33)	11(21.43)		
	不分泌型	16(5.56)	2(5.71)		
Durie-Salmon 分期[例(%)]	I ~ II 期	143(49.65)	14(40.00)	1.164	0.281
	III 期	145(50.35)	21(60.00)		
R-ISS 分期[例(%)]	I ~ II 期	172(59.72)	12(34.29)	8.237	0.004
	III 期	116(40.28)	23(65.71)		
重度贫血[例(%)]		177(61.46)	24(68.57)	0.672	0.412
骨质破坏[例(%)]		56(19.44)	5(14.29)	0.542	0.462
骨髓浆细胞 $\geq 60\%$ [例(%)]		70(24.31)	15(42.86)	5.539	0.019
化疗疗效[例(%)]	缓解	180(62.50)	10(28.57)	14.832	<0.001
	未缓解	108(37.50)	25(71.43)		
LDH($\bar{x}\pm s$,U/L)		529.67 $\pm$ 20.69	536.26 $\pm$ 21.34	1.773	0.077
β_2 -MG($\bar{x}\pm s$,mg/L)		3.16 $\pm$ 0.69	3.26 $\pm$ 0.71	0.807	0.420
FLC- κ/λ ($\bar{x}\pm s$)		1.13 $\pm$ 0.26	1.51 $\pm$ 0.42	7.547	<0.001
NGAL($\bar{x}\pm s$, μ g/L)		182.01 $\pm$ 41.06	213.26 $\pm$ 53.26	4.106	<0.001

2.4 血清和尿液 IGFBP7、TIMP-2 水平预测多发性骨髓瘤合并肾损伤患者化疗疗效的价值 绘制血清和尿液 IGFBP7、TIMP-2 预测多发性骨髓瘤合并肾损伤患者化疗疗效的 ROC 曲线,并计算曲线下面积(AUC),结果显示:血清 IGFBP7、TIMP-2 及二者联合预测多发性骨髓瘤合并肾损伤患者化疗疗效的 AUC 分别为 0.771、0.760、0.885,二者联合的 AUC 高于各自单独预测的 AUC($Z/P=4.245/<0.001$ 、 $4.542/<0.001$)。尿液 IGFBP7、TIMP-2 及二者联合预测多发性骨髓瘤合并肾损伤患者化疗疗效的 AUC 分别为 0.811、0.770、0.893,二者联合的 AUC 高于各自单独预测的 AUC($Z/P=3.093/0.001$ 、 $4.021/<0.001$)。同时,尿液 IGFBP7、TIMP-2 及二者联合预测多发性骨髓瘤合并肾损伤患者化疗疗效的 AUC 均高于血清 IGFBP7、TIMP-2 及二者联合预测,提示尿液的预测价值大于血清,见表 4 和图 1、2。

2.5 血清和尿液 IGFBP7、TIMP-2 水平预测多发性骨髓瘤合并肾损伤患者预后的价值 绘制血清和尿液 IGFBP7、TIMP-2 预测多发性骨髓瘤合并肾损伤患者预后的 ROC 曲线,并计算 AUC,结果显示:血清 IGFBP7、TIMP-2 及二者联合预测多发性骨髓瘤合并肾损伤患者预后的 AUC 分别为 0.679、0.715、0.887,二者联合的 AUC 高于各自单独预测的 AUC($Z/P=3.846/<0.001$ 、 $3.190/<0.001$)。尿液 IGFBP7、TIMP-2

及二者联合预测多发性骨髓瘤合并肾损伤患者预后的 AUC 分别为 0.786、0.794、0.895,二者联合的 AUC 高于各自单独预测的 AUC($Z/P=2.372/0.006$ 、 $2.093/0.009$)。同时,尿液 IGFBP7、TIMP-2 及二者联合预测多发性骨髓瘤合并肾损伤患者预后的 AUC 均高于血清 IGFBP7、TIMP-2 及二者联合预测,提示尿液的预测价值大于血清,见表 5 和图 3、4。

表 4 血清和尿液 IGFBP7、TIMP-2 水平预测多发性骨髓瘤合并肾损伤患者化疗疗效的价值

Tab.4 The value of serum and urine IGFBP7 and TIMP-2 levels in predicting chemotherapy efficacy in patients with multiple myeloma combined with renal injury

指 标	cut-off 值	AUC	95%CI	敏感度	特异度	约登指数
血清 IGFBP7	79.61 μ g/L	0.771	0.722~0.816	0.711	0.829	0.540
血清 TIMP-2	3.54 ng/L	0.760	0.710~0.805	0.689	0.814	0.503
二者联合		0.885	0.845~0.917	0.948	0.803	0.751
尿液 IGFBP7	89.05 μ g/L	0.811	0.764~0.851	0.726	0.865	0.591
尿液 TIMP-2	4.05 ng/L	0.770	0.721~0.815	0.733	0.865	0.598
二者联合		0.893	0.854~0.924	0.978	0.829	0.807

2.6 多因素 Cox 回归分析影响多发性骨髓瘤合并肾损伤患者预后的因素 以多发性骨髓瘤合并肾损伤患者预后为因变量(死亡=1,生存=0),以上述结果中 $P<0.05$ 项目为自变量进行多因素 Cox 回归分析,结果

显示:化疗未缓解、FLC- κ/λ 高、血清和尿液 IGFBP7、TIMP-2 水平高是多发性骨髓瘤合并肾损伤患者预后死亡的独立危险因素($P<0.05$ 或 $P<0.01$),见表 6。

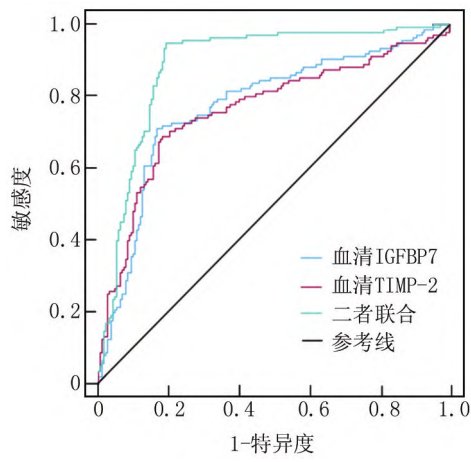


图 1 血清 IGFBP7、TIMP-2 预测多发性骨髓瘤合并肾损伤患者化疗疗效的 ROC 曲线

Fig.1 ROC curve of serum IGFBP7 and TIMP-2 predicting chemotherapy efficacy in patients with multiple myeloma complicated with kidney injury

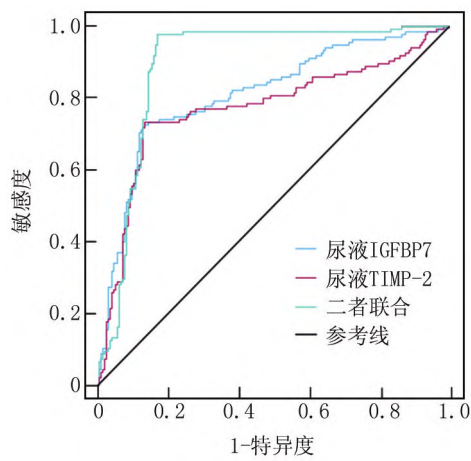


图 2 尿液 IGFBP7、TIMP-2 预测多发性骨髓瘤合并肾损伤患者化疗疗效的 ROC 曲线

Fig.2 ROC curve of urinary IGFBP7 and TIMP-2 predicting chemotherapy efficacy in patients with multiple myeloma complicated with kidney injury

3 讨论

多发性骨髓瘤作为一种较为常见的血液系统恶性肿瘤,其显著特征为患者体内异常增殖的浆细胞大量分泌以轻链蛋白为主的单克隆免疫球蛋白。这些轻链蛋白具有特殊的理化性质,极易在肾小管内聚集并形

表 5 血清和尿液 IGFBP7、TIMP-2 水平预测多发性骨髓瘤合并肾损伤患者预后的价值

Tab.5 The value of serum and urine IGFBP7 and TIMP-2 levels in predicting the prognosis of patients with multiple myeloma complicated by kidney injury

指 标	cut-off 值	AUC	95%CI	敏感度	特异度	约登指数
血清 IGFBP7	89.80 $\mu\text{g/L}$	0.679	0.625~0.730	0.571	0.854	0.425
血清 TIMP-2	4.05 ng/L	0.715	0.662~0.764	0.657	0.885	0.542
二者联合		0.887	0.847~0.919	0.943	0.833	0.776
尿液 IGFBP7	99.15 $\mu\text{g/L}$	0.786	0.737~0.829	0.743	0.872	0.615
尿液 TIMP-2	4.21 ng/L	0.794	0.746~0.837	0.743	0.816	0.559
二者联合		0.895	0.857~0.926	0.971	0.840	0.811

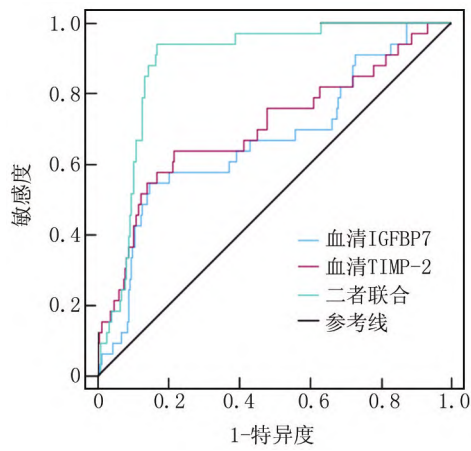


图 3 血清 IGFBP7、TIMP-2 预测多发性骨髓瘤合并肾损伤患者预后的 ROC 曲线

Fig.3 ROC curves of serum IGFBP7 and TIMP-2 predicting the prognosis of patients with multiple myeloma complicated with kidney injury

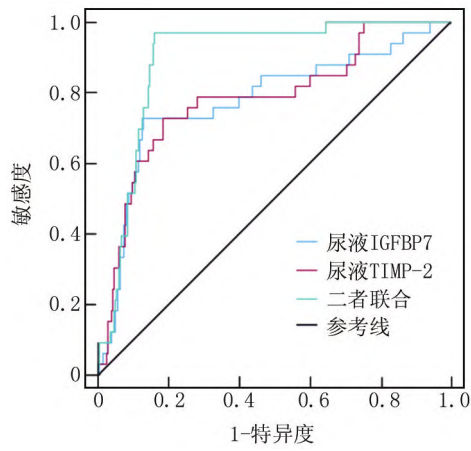


图 4 尿液 IGFBP7、TIMP-2 预测多发性骨髓瘤合并肾损伤患者预后的 ROC 曲线

Fig.4 ROC curves of urinary IGFBP7 and TIMP-2 predicting prognosis in patients with multiple myeloma complicated with kidney injury

表 6 影响多发性骨髓瘤合并肾损伤患者预后的多因素 Cox 回归分析

Tab.6 Multivariate Cox regression analysis of factors affecting the prognosis of patients with multiple myeloma complicated with kidney injury

自变量	β 值	SE 值	Wald 值	P 值	HR 值	95%CI
常数项	1.291	0.392	10.823	0.001	3.638	1.687~7.841
R-ISS 分期Ⅲ期	0.316	0.281	1.264	0.356	1.371	0.791~2.379
骨髓浆细胞 $\geq 60\%$	0.053	0.049	1.169	0.715	1.054	0.958~1.161
化疗未缓解	1.031	0.318	10.511	<0.001	2.803	1.503~5.229
FLC- κ/λ 高	0.325	0.116	7.849	<0.001	1.384	1.103~1.737
NGAL 高	0.106	0.097	1.194	0.506	1.111	0.919~1.345
血清 IGFBP7 高	0.512	0.243	4.439	0.006	1.668	1.036~2.687
血清 TIMP-2 高	0.413	0.208	3.942	0.010	1.511	1.005~2.272
尿液 IGFBP7 高	0.772	0.298	6.711	<0.001	2.164	1.207~3.891
尿液 TIMP-2 高	0.625	0.277	5.090	<0.001	1.868	1.086~3.215

成管型,进而阻塞肾小管管腔^[2]。一旦肾小管管腔被阻塞,肾小球滤过的原尿无法顺利通过肾小管进行重吸收等后续处理,直接影响肾小球滤过功能的正常运转。同时,轻链蛋白还具有细胞毒性,能够诱导肾小管细胞发生凋亡,随着凋亡细胞数量的增加,肾小管的正常结构和功能遭到严重破坏,最终导致肾小管功能障碍以及肾损伤^[1,4]。以硼替佐米为基础的化疗能够精准作用于骨髓瘤细胞,通过抑制相关信号通路,有效抑制骨髓瘤细胞的增殖,从根源上减少轻链蛋白的产生,从而在一定程度上延缓肿瘤进展,阻止肾功能进一步恶化^[14]。然而受骨髓瘤细胞所处微环境异质性,个体身体状况差异以及遗传多态性、分子分型差异等多种因素影响,多发性骨髓瘤患者化疗效果差异较大,部分患者化疗后未能达到理想的缓解效果,疾病容易复发。疾病复发不仅会增加后续治疗的难度,还会严重影响患者的生存质量,降低患者的生存率^[15]。

IGFBP7 是一种胰岛素样生长因子结合蛋白,可诱导胰岛素抵抗、促进血管内皮生成以及调节细胞增殖、迁移、凋亡和上皮-间质转化,促进癌症发展^[16]。IGFBP7 在重度烧伤伴急性肾损伤、脓毒症相关急性肾损伤、多发性骨髓瘤肾功能不全等多种肾损伤模型中的表达上调,被认为是肾损伤的标志物^[17-19]。本研究发现多发性骨髓瘤合并肾损伤患者血清和尿液中 IGFBP7 水平增高与化疗未缓解和不良预后有关,表明 IGFBP7 过表达可能降低化疗的药效,促使多发性骨髓瘤恶性进展。陶佳豪^[20]也发现 IGFBP7 在耐药细胞中的表达上调,促使癌细胞增殖和获得性耐药。IGFBP7 可能与 IGFs 结合增强 IGFs 表达,IGFs 能激活磷脂酰肌醇 3-激酶/蛋白激酶 B 信号通路介导上皮间质转化,促使骨髓瘤细胞增殖分化,使骨髓瘤细胞逃避化疗药物诱导的凋亡并持续增殖、侵袭和迁移,从而降

低化疗效果,导致不良结局的发生^[21]。另外,IGFBP7 通过抑制细胞周期蛋白依赖性激酶的活性,使细胞周期停滞在 G1 期,以修复受损的肾小管上皮细胞,但当 IGFBP7 过高时可能引发持久的细胞周期阻滞,长时间停滞在 G1 期的细胞无法及时进入细胞分裂和增殖阶段,使得受损的肾小管上皮细胞难以完成修复和再生,更容易发生凋亡,加剧肾实质细胞的丢失,影响肾脏的正常结构和功能恢复,从而加剧肾损伤^[22]。IGFBP7 还可激活核因子- κ B (NF- κ B) 信号轴,促进一系列炎性因子如白介素-6 (IL-6)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α) 和白介素-1 β (IL-1 β) 等转录和表达,引发炎症级联反应,驱使大量免疫细胞浸润肾脏组织,加剧肾功能恶化和多发性骨髓瘤恶性进展^[23-24]。

TIMP-2 是基质金属蛋白酶 (MMP) 家族的天然内源性抑制剂,非特异性与 MMP 结合调节细胞外基质重塑,激活细胞内增殖信号通路,促进肿瘤细胞增殖,参与肿瘤细胞的免疫逃逸和耐药过程^[25]。TIMP-2 作为细胞外基质更新的重要调节因子,在肾脏的肾小球和肾小管细胞中表达丰富,能降低 MMP 活性,介导胶原溶解和组织重塑,对维持肾脏的结构和功能完整性至关重要^[26]。TIMP-2 在急性肾损伤、暴露于除草剂人群早期肾损伤、多发性骨髓瘤肾功能不全等肾损伤模型中表达增高,提示肾损伤患者预后不良^[10,26-27]。本研究发现化疗未缓解的多发性骨髓瘤合并肾损伤患者血清和尿液中 TIMP-2 水平显著高于缓解患者,说明 TIMP-2 增高能提示多发性骨髓瘤合并肾损伤患者对化疗治疗的抵抗性。Li 等^[28]也指出血清 TIMP-2 水平增高可帮助临床医生早识别结直肠癌患者对 5-氟尿嘧啶耐药。进一步分析显示血清和尿液中 TIMP-2 水平与多发性骨髓瘤合并肾损伤患者不良预后有关,分析原因为:升高的 TIMP-2 通过组成性激活细胞

外信号调节激酶/丝裂素活化蛋白激酶信号通路,上调耐药基因表达,减少肿瘤细胞对化疗药物的摄取,导致细胞内药物浓度不足,进而引发化疗疗效偏差和不良结局^[29]。另外,TIMP-2 通过抑制 MMP 活性,防止细胞外基质过度降解,保持肾脏组织结构的稳定,确保肾小球、肾小管等正常的形态和功能,但过度升高的 TIMP-2 可能过度抑制 MMP,使细胞外基质降解不足,影响受损组织的修复和重建,加剧肾组织损伤,导致预后不良^[30-32]。

回归分析显示,化疗未缓解与多发性骨髓瘤合并肾损伤患者预后不良也有关,验证了化疗后效果较差可能导致多发性骨髓瘤合并肾损伤患者预后不良,这与化疗后未能缓解增加疾病复发进展风险有关^[33-35]。高 FLC- κ/λ 是预后不良的危险因素,FLC- κ/λ 增高提示轻链蛋白水平较高,轻链蛋白分子量小,易通过肾小球滤过,在肾小管中形成管型,直接损伤肾小管上皮细胞,继而加重肾损伤和多发性骨髓瘤病情进展,增加不良预后风险。ROC 分析显示,血清和尿液 IGFBP7、TIMP-2 预测多发性骨髓瘤合并肾损伤患者化疗疗效以及预后不良均具有一定价值,且联合评估效能更高,对多发性骨髓瘤临床预防和治疗均有重要的意义;进一步分析发现,尿液 IGFBP7、TIMP-2 预测多发性骨髓瘤合并肾损伤患者化疗疗效以及预后不良的价值大于血清 IGFBP7、TIMP-2,表明监测尿液 IGFBP7、TIMP-2 更有助于预测多发性骨髓瘤合并肾损伤患者化疗疗效及预后。尿液分析为非侵入性操作,患者无痛苦,且样本容易获得,操作简便,因此尿液 IGFBP7、TIMP-2 作为无创指标具有明显的优势。

4 结 论

综上所述,化疗后未缓解和预后不良多发性骨髓瘤合并肾损伤患者血清和尿液中 IGFBP7、TIMP-2 水平均显著增高,高水平 IGFBP7、TIMP-2 是多发性骨髓瘤合并肾损伤患者预后不良的危险因素,血清和尿液 IGFBP7 和 TIMP-2 能有效预测多发性骨髓瘤合并肾损伤患者化疗疗效以及预后,且尿液的预测效能更优。本研究虽然明确了 IGFBP7、TIMP-2 与多发性骨髓瘤合并肾损伤患者化疗疗效及预后的关联,但对于两者在疾病进展和化疗耐药过程中的具体分子作用机制,尚未深入探究,后续仍需开展基础实验,从细胞及分子层面进行深入剖析。

利益冲突:所有作者声明无利益冲突

作者贡献声明

侯瑞红:设计研究方案,实施研究过程,论文撰写,论文修改;朱江涛:实施研究过程,资料搜集整理;席振芳:提出研究思

路,分析试验数据,论文终审;段晓娟、刘飞:数据收集,统计学分析

参考文献

- [1] 史青林,徐影,王静,等. 多发性骨髓瘤患者自体造血干细胞移植后寡克隆条带形成对疗效及预后的影响[J]. 中华医学杂志, 2024, 104(7): 514-520. DOI: 10.3760/cma.j.cn112137-20230927-00580.
- [2] 路瑾. 合并肾脏损伤的多发性骨髓瘤的治疗选择[J]. 中华内科杂志, 2024, 63(4): 333-336. DOI: 10.3760/cma.j.cn112138-20240108-00016.
- [3] 杜慧慧,焦倩,刘超,等. 多发性骨髓瘤化疗患者症状群及症状网络的纵向研究[J]. 护理学杂志, 2024, 39(21): 29-34. DOI: 10.3870/j.issn.1001-4152.2024.21.029.
- [4] 贾静,陈文明,耿传营,等. VRD 耐药多发性骨髓瘤患者的临床特征及预后分析[J]. 肿瘤, 2023, 43(9): 701-709. DOI: 10.3781/j.issn.1000-7431.2023.2303-0134.
- [5] 史敏,刘若茹,金媛媛,等. 初诊多发性骨髓瘤伴肾损害患者预后和影响肾脏反应的相关因素分析[J]. 中华医学杂志, 2024, 104(37): 3528-3534. DOI: 10.3760/cma.j.cn112137-20240119-00138.
- [6] 范澄璐,缪韦韦,姚卫芹,等. 多发性骨髓瘤肾功能不全患者血清 PCPE1、IGFBP7 水平及临床意义研究[J]. 浙江医学, 2024, 46(15): 1585-1590. DOI: 10.12056/j.issn.1006-2785.2024.46.15.2023-2430.
- [7] Sakyi SA, Ephraim RKD, Adoba P, et al. Tissue inhibitor metalloproteinase 2 (TIMP-2) and insulin-like growth factor binding protein 7 (IGFBP7) best predicts the development of acute kidney injury [J]. Heliyon, 2021, 7(9): e07960. DOI: 10.1016/j.heliyon.2021.e07960.
- [8] Habib EM, Hasan AM, Mohammed SAA, et al. Prognostic and diagnostic value of PVR gene and protein levels, serum amylase, and urinary IGFBP-7 and TIMP-2 biomarkers in multiple myeloma [J]. BMC Cancer, 2025, 25(1): 873. DOI: 10.1186/s12885-025-14241-6.
- [9] Pasilan RMF, Pangan BE, Besa JJV, et al. Evaluation of the diagnostic utility of urine biomarkers tissue inhibitor of metalloproteinases-2 (TIMP-2) and insulin-like growth factor binding protein-7 (IGFBP-7) in predicting acute kidney injury and short-term outcomes among high-risk, critically ill patients in a tertiary government hospital in the philippines [J]. Acta Med Philipp, 2024, 58(16): 14-22. DOI: 10.47895/amp.v58i16.7066.
- [10] Shoeib SM, Hassan A, Habeeb E, et al. Urinary insulin-like growth factor-binding protein 7 (IGFBp7), urinary tissue inhibitor of matrix metalloproteinase 2 (TIMP2), and serum transgelin as novel biomarkers of kidney injury in multiple myeloma [J]. Indian J Hematol Blood Transfus, 2024, 40(2): 246-254. DOI: 10.1007/s12288-023-01701-x.
- [11] 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,等. 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. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0578-1426.2017.11.021.
- [12] 多发性骨髓瘤肾损伤诊治专家共识协作组. 多发性骨髓瘤肾损伤诊治专家共识 [J]. 中华内科杂志, 2017, 56(11): 871-875.

- DOI:10.3760/cma.j.issn.0578-1426.2017.11.022.
- [13] Kumar S, Paiva B, Anderson KC, et al. International Myeloma Working Group consensus criteria for response and minimal residual disease assessment in multiple myeloma[J]. *Lancet Oncol*, 2016, 17(8): e328-e346. DOI:10.1016/S1470-2045(16)30206-6.
- [14] Miki K, Shimamura Y, Maeda T, et al. Successful renal recovery from multiple myeloma-associated crystalline light chain cast nephropathy and accompanying acute kidney injury with early use of bortezomib-based therapy: A case report and literature review[J]. *CEN Case Rep*, 2023, 12(1): 56-62. DOI:10.1007/s13730-022-00721-2.
- [15] 陈苏宁,邱录贵.《中国多发性骨髓瘤诊治指南(2024 年修订)》危险度分层解读[J]. *中华内科杂志*, 2024, 63(12): 1175-1178. DOI:10.3760/cma.j.cn112138-20241008-00665.
- [16] Mo W, Deng L, Cheng Y, et al. IGFBP7 regulates cell proliferation and migration through JAK/STAT pathway in gastric cancer and is regulated by DNA and RNA methylation[J]. *J Cell Mol Med*, 2024, 28(19): e70080. DOI:10.1111/jcmm.70080.
- [17] 赵亮,李沁鹏,江涛,等.血清 penKid、IGFBP7 对重度烧伤患者急性肾损伤的预测价值[J]. *疑难病杂志*, 2024, 23(3): 340-345. DOI:10.13793/j.cnki.41-1276/g4.2024.03.012.
- [18] 蒋伟,郑瑞强. 金属蛋白酶组织抑制剂-2 联合胰岛素样生长因子结合蛋白 7 对脓毒症相关性急性肾损伤的临床应用价值研究进展[J]. *中华危重病急救医学*, 2022, 34(1): 105-109. DOI:10.3760/cma.j.cn121430-20210624-00123.
- [19] Palmowski L, Lindau S, Henk LC, et al. Predictive enrichment for the need of renal replacement in sepsis-associated acute kidney injury: Combination of furosemide stress test and urinary biomarkers TIMP-2 and IGFBP-7[J]. *Ann Intensive Care*, 2024, 14(1): 111. DOI:10.1186/s13613-024-01349-4.
- [20] 陶佳豪. NSCLC 中 EGFR 抑制剂阿美替尼的耐药机制及益肺散结丸的干预研究[D]. 广州:广州中医药大学, 2022.
- [21] 张蓓英. IGFBP5 通过 IGFs/IGF1R 信号通路调控 AML 细胞增殖及化疗敏感性的研究[D]. 福州:福建医科大学, 2022.
- [22] Leng J, Li L, Tu H, et al. Mechanism and clinical role of TIMP-2 and IGFBP-7 in cardiac surgery-associated acute kidney injury: A review[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2024, 103(21): e38124. DOI:10.1097/MD.00000000000038124.
- [23] Yu LC, He R, Wang DX, et al. Activated Clec4n neutrophils aggravate lung injury in an endothelial IGFBP7-dependent manner[J]. *Am J Respir Cell Mol Biol*, 2024, 71(1): 66-80. DOI:10.1165/rcmb.2024-00170C.
- [24] Feng Y, Liu B, Chen J, et al. The Circ_35953 induced by the NF- κ B mediated the septic AKI via targeting miR-7219-5p/HOOGK3 and IGFBP7 axis[J]. *J Cell Mol Med*, 2023, 27(9): 1261-1276. DOI:10.1111/jcmm.17731.
- [25] Peeney D, Jensen SM, Castro NP, et al. TIMP-2 suppresses tumor growth and metastasis in murine model of triple-negative breast cancer[J]. *Carcinogenesis*, 2020, 41(3): 313-325. DOI:10.1093/carcin/bgz172.
- [26] Delrue C, Speeckaert MM. Tissue inhibitor of metalloproteinases-2 (TIMP-2) as a prognostic biomarker in acute kidney injury: A narrative review[J]. *Diagnostics (Basel)*, 2024, 14(13): 1350. DOI:10.3390/diagnostics14131350.
- [27] Ananda KS, Intayoung U, Kohsuwan K, et al. Exploring the link: DNA methylation and kidney injury markers in farmers exposed to glyphosate-surfactant herbicides [J]. *Regul Toxicol Pharmacol*, 2025, 156(6): 105765. DOI:10.1016/j.yrtph.2024.105765.
- [28] Li Y, Xu C, Zhu R, et al. TIMP-2 as a predictive biomarker in 5-Fu-resistant colorectal cancer[J]. *J Cancer Res Clin Oncol*, 2023, 149(10): 7235-7246. DOI:10.1007/s00432-023-04670-w.
- [29] Zhang G, Luo X, Wang Z, et al. TIMP-2 regulates 5-Fu resistance via the ERK/MAPK signaling pathway in colorectal cancer [J]. *Aging (Albany NY)*, 2022, 14(1): 297-315. DOI:10.18632/aging.203793.
- [30] 郭佩,刘文操,刘燕,等.尿液胰岛素样生长因子结合蛋白-7 与金属蛋白酶组织抑制剂-2 在脓毒症急性肾损伤中的应用价值[J]. *疑难病杂志*, 2023, 22(7): 730-734. DOI:10.3969/j.issn.1671-6450.2023.07.011.
- [31] Ozdemir K, Zengin I, Guney Eskiler G, et al. The predictive role of MMP-2, MMP-9, TIMP-1 and TIMP-2 serum levels in the complete response of the tumor to chemotherapy in breast cancer patients[J]. *J Invest Surg*, 2022, 35(7): 1544-1550. DOI:10.1080/08941939.2022.2080308.
- [32] 潘俊杰,潘杰,王乐.复发/难治性多发性骨髓瘤治疗药物的研究进展[J]. *中国当代医药*, 2024, 31(1): 186-191, 198. DOI:10.3969/j.issn.1674-4721.2024.01.044.
- [33] 古再丽努尔·吾甫尔,赵佳琳,朗涛,等.复发难治性多发性骨髓瘤患者应用含达雷妥尤单抗方案的效果观察及疾病缓解影响因素分析[J]. *现代生物医学进展*, 2023, 23(14): 2704-2708. DOI:10.13241/j.cnki.pmb.2023.14.019.
- [34] 罗泉芳,王薇,陈钦玘,等.含硼替佐米的化疗方案对多发性骨髓瘤患者的效果与不良反应研究[J]. *河北医药*, 2020, 42(9): 1379-1382. DOI:10.3969/j.issn.1002-7386.2020.09.024.
- [35] 颜波,赵大军,林云.多发性骨髓瘤相关性肾脏损伤患者尿 NAG、NGAL、sFLC 水平变化及对预后的预测价值[J]. *临床误诊误治*, 2023, 36(5): 44-47, 52. DOI:10.3969/j.issn.1002-3429.2023.05.010.

(收稿日期:2025-04-10)