

# 影响多发性骨髓瘤 BCD 方案疗效的因素及与骨代谢、中性粒细胞/淋巴细胞比值、白细胞介素 6、纤维蛋白原的相关性

尹盼盼<sup>1</sup>, 褚娜利<sup>1</sup>, 孟雅楠<sup>2</sup>, 闫石<sup>3</sup>, 范泽文<sup>4</sup>, 乔建启<sup>1</sup>, 白海龙<sup>5</sup>

(河北省沧州中西医结合医院, 1. 实验诊断科; 2. 放化疗科; 3. 沧州市人民医院骨科; 4. 输血科; 5. 糖尿病内分泌科, 河北 沧州 061000)

**【摘要】目的:** 分析影响多发性骨髓瘤(MM)患者 BCD(硼替佐米、环磷酰胺、地塞米松)方案疗效的因素及与骨代谢、中性粒细胞(NEU)/淋巴细胞(LYM)比值(NLR)、白细胞介素 6(IL-6)、纤维蛋白原(FiB)水平的相关性。**方法:** 选取 120 例 MM 患者作为研究对象, 采用 BCD 方案治疗, 根据疗效分为有效组( $n=88$ )和难治无效组( $n=32$ ), 比较两组患者一般资料、Durie-Salmon(DS)分期及实验室检查相关指标, 将有差异指标纳入 Logistic 回归分析; 采用 Spearman 分析 BCD 疗效与骨代谢标志物、NLR、IL-6、FiB 相关性, 并绘制受试者工作特征曲线(ROC)。**结果:** BCD 方案有效率为 73.33%。有效组 DS 分期、国际分期系统(ISS)分期小于难治无效组( $P<0.05$ )。有效组 1 型胶原氨基末端延长肽(P1NP)、血清骨钙素(OCN-MID)高于难治无效组, 1 型胶原羧基末端延长肽( $\beta$ -CTX)、FiB、IL-6、NLR 均低于难治无效组( $P<0.05$ )。Logistic 回归分析显示, P1NP、OCN-MID、 $\beta$ -CTX、FiB、IL-6、NLR 及 ISS 分期 III 期是影响 MM 患者 BCD 方案疗效危险因素( $P<0.05$ )。 $\beta$ -CTX、FiB、IL-6、NLR 与 MM 患者 BCD 方案疗效负相关( $r=-0.306, -0.538, -0.504, -0.493, P<0.05$ ); P1NP、OCN-MID 与 MM 患者 BCD 方案疗效正相关( $r=0.329, 0.451, P<0.05$ )。 $\beta$ -CTX  $>0.79 \mu\text{g/L}$ 、FiB  $>4.38 \text{ g/L}$ 、IL-6  $>141.69 \text{ pg/mL}$ 、NLR  $>2.02$  预测 MM 患者 BCD 方案疗效有中等预测价值。**结论:** 骨代谢标志物、NLR、IL-6、FiB、DS、ISS 分期是影响 MM 患者 BCD 方案疗效的危险因素, 且骨代谢标志物、NLR、IL-6、FiB 与疗效相关,  $\beta$ -CTX、NLR、IL-6、FiB 可作为预测 MM 患者 BCD 方案疗效的辅助指标。

**【关键词】** 多发性骨髓瘤; BCD 方案; 影响因素; 骨代谢; NLR; IL-6; FiB

**【中图分类号】** R733.3 **【文献标志码】** A

## Factors affecting the efficacy of BCD scheme in multiple myeloma and its correlation with bone metabolism, neutrophil/lymphocyte ratio, interleukin-6, and fibrinogen

YIN Pan-pan<sup>1</sup>, CHU Na-li<sup>1</sup>, MENG Ya-nan<sup>2</sup>, YAN Shi<sup>3</sup>, FAN Ze-wen<sup>4</sup>, QIAO Jian-qi<sup>1</sup>, BAI Hai-long<sup>5</sup>

(1. Department of Laboratory Diagnostics; 2. Department of Radiotherapy and Chemotherapy, Cangzhou Hospital of Integrated Traditional and Western Medicine; 3. Department of Orthopedics, Cangzhou People's Hospital; 4. Department of Blood Transfusion; 5. Department of Diabetes Endocrinology, Cangzhou Hospital of Integrated Traditional and Western Medicine, Cangzhou 061000, Hebei, China)

**【Abstract】Objective:** To analyze the factors affecting the efficacy of BCD (Bortezomib, cyclophosphamide, dexamethasone) regimen in patients with multiple myeloma (MM) and the correlation with bone metabolism, neutrophil/lymphocyte ratio (NLR), interleukin-6 (IL-6), fibrinogen (FiB) levels. **Methods:** 120 MM patients were treated with the BCD regimen and were divided into an effective group ( $n=88$ ) and a refractory ineffective group ( $n=32$ ) according to efficacy. The basic data, Durie-Salmon (DS) staging, and laboratory-related indicators of the two groups of patients were compared, and the different indicators were included in the Logistic regression. Spearman analysis was used to analyze the correlation between the efficacy of BCD and bone metabolism markers, NLR, IL-6 and FiB, and the receiver operating characteristic curve (ROC) was drawn. **Results:** The effective rate of BCD regimen was 73.33%. The DS stage and International Staging System (ISS) stage of the effective group were lower than those of the refractory ineffective group ( $P<0.05$ ). In the effective group, type I collagen amino-terminal extension peptide (P1NP) and serum osteocalcin (OCN-MID) were higher than those in the refractory ineffective group, while type I collagen carboxy-terminal extension peptide ( $\beta$ -CTX),

**基金项目:** 河北省卫健委重点科技研究项目(20191283); 河北省沧州市科学技术研究与发展指导计划项目(213106073)

**作者简介:** 尹盼盼(1986-), 男, 主管检验师。E-mail: PPanyn188@163.com

**通讯作者:** 褚娜利。E-mail: 245997904@qq.com

FiB,IL-6,and NLR were lower than those in the refractory ineffective group ( $P < 0.05$ ). Logistic regression analysis showed that P1NP,OCN-MID, $\beta$ -CTX,FiB,IL-6,NLR,and ISS stage III were risk factors affecting the efficacy of the BCD regimen in patients with MM ( $P < 0.05$ ).  $\beta$ -CTX,FiB,IL-6,and NLR were negatively correlated with the efficacy of the BCD regimen in MM patients ( $r = -0.306, -0.538, -0.504, -0.493, P < 0.05$ ),P1NP and OCN-MID were positively correlated with the efficacy of the BCD regimen in MM patients ( $r = 0.329, 0.451, P < 0.05$ ).  $\beta$ -CTX  $> 0.79 \mu\text{g/L}$ ,FiB  $> 4.38 \text{ g/L}$ ,IL-6  $> 141.69 \text{ pg/ml}$ ,and NLR  $> 2.02$  had moderate predictive value for predicting the efficacy of the BCD regimen in MM patients. **Conclusion:** Bone metabolism markers, NLR,IL-6,FiB,DS,and ISS staging are risk factors affecting the efficacy of BCD regimen in MM patients,and bone metabolic markers, NLR,IL-6,and FiB are correlated with the efficacy,and  $\beta$ -CTX,NLR,IL-6,and FiB can be used as auxiliary indicators to predict the efficacy of BCD regimen in MM patients.

**[Key words]** Multiple Myeloma;BCD Regimen;Influencing Factors;Bone Metabolism;NLR;IL-6;FiB

多发性骨髓瘤(multiple myeloma,MM)是由异常浆细胞无限增殖引起的恶性肿瘤,是发病率仅次于恶性淋巴瘤的血液系统恶性肿瘤<sup>[1]</sup>。MM目前尚无根治性治疗方案,BCD(硼替佐米、环磷酰胺、地塞米松)方案联合诱导是众多MM指南推荐的一线治疗方案<sup>[2]</sup>,对MM有较好的疗效,但由于患者的疾病存在异质性,所以对BCD方案的疗效存在较大的差异。有文献<sup>[3-4]</sup>报道年龄、DS分期、ISS分期、溶骨性损害等因素与MM患者的疗效和预后相关,但由于DS分期、ISS分期的侧重点在肿瘤负荷,未纳入免疫调节、炎症反应、肿瘤的生物行为等相关因素;同时MM可引起骨骼破坏、骨髓浸润、肾损害等全身多器官系统损害,其中最常见的是溶骨性损害。影像学X线平片评估溶骨性损害的敏感性较低,所以评估效能已不能满足临床,需寻找有价值的预测指标。纤维蛋白原(FiB)在多种恶性肿瘤呈高表达,且与治疗的反应性相关。白细胞介素6(IL-6)是多效细胞因子,其为浆细胞生长、存活、分化的关键细胞因子,在MM的发生与进展中起着重要作用。中性粒细胞(NEU)/淋巴细胞(LYM)比值(NLR)是全身炎症反应的标志物之一,与多种恶性肿瘤的发生与进展有关。本研究分析影响BCD疗效的因素,并分析BCD疗效与骨代谢、NLR、IL-6、FiB水平的相关性,旨在寻找有价值的疗效预测指标及影响疗效的因素。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

选取2019年1月至2023年12月河北省沧州中西医结合医院收治的120例采用BCD方案治疗的MM患者作为研究对象,其中男性68例,女性52例,年龄34~82岁。经院医学伦理委员会批准(CZX2023-KY-070)。纳入标准:(1)符合《中国多发性骨髓瘤诊治指南(2022年修订)》<sup>[5]</sup>中MM诊断标准;(2)患者知情同意,愿意接受BCD方案治疗的初诊MM患者,患者均签署知情同意书;(3)至少完成4个周期的治疗。排除标准:(1)孤立性浆

细胞瘤;(2)合并淀粉样变性,或合并其他恶性肿瘤;(3)合并骨旁或非骨旁髓外浆细胞瘤。

### 1.2 方法

1.2.1 治疗方法 患者均采用BCD方案,第1、4、8、11天给予 $1.3 \text{ mg/m}^2$ 硼替佐米(西安杨森制药有限公司)静脉注射;第1~5天给予 $300 \text{ mg/d}$ 环磷酰胺(江苏恒瑞医药股份有限公司)静脉注射;第1~5天给予 $20 \text{ mg}$ 地塞米松(辰欣药业股份有限公司)静脉注射,第7、10天给予 $40 \text{ mg}$ 地塞米松静脉注射。其中17例年龄 $> 70$ 岁,或合并糖尿病,或美国东部肿瘤协作组(ECOG)评分 $\geq 2$ 分的患者第7、10天的地塞米松剂量减量为 $20 \text{ mg}$ 。出现2级硼替佐米相关的周围神经病变患者下调硼替佐米剂量为 $1 \text{ mg/m}^2$ ;出现3级硼替佐米相关的周围神经病变患者暂时停用硼替佐米,症状缓解后给予 $0.7 \text{ mg/m}^2$ 硼替佐米皮下注射,1次/周。28d为1疗程,治疗4个疗程后评价疗效,未缓解(NR)和疾病进展(PD)的患者更换为其他二线治疗,部分微小缓解(MR)患者根据情况更换为二线治疗方案。

1.2.2 研究方法 (1)收集患者以下资料:①基本资料,包括年龄、性别;②初诊时主要症状、M蛋白类型、Durie-Salmon(DS)分期、ISS分期等;③入院后实验室相关指标,包括血清1型胶原氨基末端延长肽(P1NP)、1型胶原羧基末端延长肽( $\beta$ -CTX)及血清骨钙素(OCN-MID)、IL-6、FiB、NEU、LYM等。(2)根据MM患者的疗效分为有效组( $n = 88$ )和难治无效组( $n = 32$ ),比较两组患者基本资料、DS分期、ISS分期及实验室相关指标。(3)将有统计学意义的指标纳入Logistic回归方程分析影响疗效的危险因素。(4)采用Spearman分析BCD疗效与骨代谢标志物、NLR、IL-6、FiB水平的相关性,绘制受试者工作特征曲线(ROC)计算骨代谢标志物、NLR、IL-6、FiB水平预测MM患者BCD疗效的价值。

1.2.3 检查方法 采集入组患者血液标本,室温下静置30min后,以 $2000 \times g$ 离心10min。采用科斯迈SMART-500S化学发光分析仪检测IL-6;采用SysmexCN-6000检测FiB;用SysmexXN-1000血液分

析仪检测血液标本中 NEU、LYM, 计算 NLR; 采用 Cobase 602 型罗氏全自动化学发光分析仪检测 P1NP、 $\beta$ -CTX 及 OCN-MID。

### 1.3 疗效判定标准

采用 IMWG2019<sup>[6]</sup> 年制定的疗效评价标准。包括完全缓解 (CR)、非常好的部分缓解 (VGPR)、部分缓解 (PR)、微小缓解 (MR)、未缓解 (NR) 和疾病进展 (PD)。达到 PR 及以上为治疗有效, MR + NR + PD 为难治及治疗无效。

### 1.4 统计学分析

应用 SPSS27.0 软件进行数据分析。计量资料以 ( $\bar{x} \pm s$ ) 表示, 组间比较采用独立样本  $t$  检验; 计数资料以 [ $n(\%)$ ] 描述, 组间比较采用独立样本  $\chi^2$  检验。  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 BCD 方案的疗效比较

120 例 MM 患者中 CR 32 例, VGPR 31 例, PR 25 例, 有效率为 73.33%; MR 11 例, NR 7 例, PD 14 例, 难治无效率为 26.67%。

### 2.2 两组影响 MM 患者 BCD 方案疗效的因素分析

有效组 DS 分期、ISS 分期 III 期患者的构成比例为 44.32%、35.23%, 均小于难治无效组的 56.25%、53.12% ( $P < 0.05$ )。有效组患者 P1NP、OCN-MID 高于难治无效组,  $\beta$ -CTX、FiB、IL-6、NLR 均低于难治无效组 ( $P < 0.05$ )。有效组和难治无效组患者的年龄、性别、M 蛋白类型构成差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。见表 1。

表 1 两组患者单因素分析 [ $\bar{x} \pm s, n(\%)$ ]

因素	有效组 (n=88)	难治无效组 (n=32)	$\chi^2/t$ 值	P 值
年龄 (岁)			0.906	0.196
<60	33(37.50)	11(34.38)		
$\geq 60$	55(62.50)	21(65.63)		
性别			0.506	0.591
男	49(55.68)	19(59.38)		
女	39(44.32)	13(40.63)		
M 蛋白类型			0.482	0.618
IgA 型	23(26.14)	8(25.00)		
IgG 型	28(31.82)	10(31.25)		
IgD 型	17(19.32)	6(18.75)		
轻链型	14(15.91)	6(18.75)		
不分泌型	6(6.82)	2(6.25)		
P1NP( $\mu\text{g/L}$ )	29.22 $\pm$ 3.06	26.48 $\pm$ 2.59	4.208	0.028
$\beta$ -CTX ( $\mu\text{g/L}$ )	0.49 $\pm$ 0.03	0.95 $\pm$ 0.13	5.287	0.015
OCN-MID( $\mu\text{g/L}$ )	16.37 $\pm$ 1.28	14.51 $\pm$ 1.09	3.162	0.041
FiB( $\text{g/L}$ )	3.97 $\pm$ 0.35	4.72 $\pm$ 0.47	6.192	0.006
IL-6( $\text{pg/mL}$ )	104.81 $\pm$ 11.52	166.71 $\pm$ 14.26	8.280	<0.001
NLR	1.82 $\pm$ 0.13	2.16 $\pm$ 0.17	5.820	0.011
DS 分期			3.619	0.032

### 续表 1

因素	有效组 (n=88)	难治无效组 (n=32)	$\chi^2/t$ 值	P 值
I 期	17(19.32)	5(15.63)		
II 期	32(36.36)	9(28.12)		
III 期	39(44.32)	18(56.25)		
ISS 分期			5.642	0.009
I 期	19(21.59)	4(12.50)		
II 期	38(43.18)	11(34.38)		
III 期	31(35.23)	17(53.12)		

以 BCD 方案疗效为因变量 (有效 = 1, 难治无效 = 0), 以入院时 P1NP、OCN-MID、 $\beta$ -CTX、FiB、IL-6、NLR (实测值) 及 DS 分期、ISS 分期 (I、II、III 期分别赋值为 1、2、3) 为自变量; 进行 Logistic 回归分析, P1NP、OCN-MID、 $\beta$ -CTX、FiB、IL-6、NLR 及 ISS 分期 III 期是影响 MM 患者 BCD 方案疗效的因素 ( $OR = 1.186, 0.492, 1.226, 0.742, 0.607, 0.406, 1.186$ ;  $95\% CI: 1.029 \sim 1.483, 0.227 \sim 0.806, 1.008 \sim 1.855, 0.307 \sim 0.895, 0.315 \sim 0.790, 0.252 \sim 0.771, 1.014 \sim 1.637$ )。DS 分期 III 期不是影响 MM 患者 BCD 方案疗效的危险因素。见表 2。

表 2 影响 MM 患者 BCD 方案疗效的因素 Logistic 回归分析

自变量	$\beta$ 值	SE 值	Wald 值	P 值	OR 值	95% CI
P1NP	1.253	0.195	36.294	0.029	1.186	1.029 ~ 1.483
$\beta$ -CTX	-1.459	0.508	5.687	0.018	0.492	0.227 ~ 0.806
OCN-MID	1.742	0.427	7.674	0.038	1.226	1.008 ~ 1.855
FiB	-1.519	0.371	12.059	<0.001	0.742	0.307 ~ 0.895
IL-6	-1.127	0.283	41.436	0.004	0.607	0.315 ~ 0.790
NLR	-0.561	0.472	7.537	0.023	0.406	0.252 ~ 0.771
DS 分期 III 期	0.830	0.429	3.807	0.057	1.302	0.807 ~ 3.995
ISS 分期 III 期	1.629	0.863	9.287	0.041	1.186	1.014 ~ 1.637

### 2.3 MM 患者 BCD 方案疗效与骨代谢标志物、FiB、IL-6、NLR 的相关性

$\beta$ -CTX、FiB、IL-6、NLR 与 MM 患者 BCD 方案疗效负相关 ( $r = -0.306, -0.538, -0.504, -0.493$ ,  $P < 0.05$ ); P1NP、OCN-MID 与 MM 患者 BCD 方案疗效正相关 ( $r = 0.329, 0.451, P < 0.05$ )。见表 3

表 3 疗效与骨代谢标志物、FiB、IL-6、NLR 的相关性

指标	r 值	P 值
P1NP	0.329	0.017
OCN-MID	0.451	0.003
$\beta$ -CTX	-0.410	0.008
FiB	-0.538	<0.001
IL-6	-0.504	<0.001
NLR	-0.493	<0.001

### 2.4 骨代谢标志物、FiB、IL-6、NLR 对 MM 患者 BCD 方案疗效的预测价值

$\beta$ -CTX  $> 0.79 \mu\text{g/L}$ 、FiB  $> 4.38 \text{ g/L}$ 、IL-6  $>$

141.69 pg/mL、NLR > 2.02 预测 MM 患者 BCD 方案疗效的曲线下面积 (AUC) (95% CI) 分别为 0.644 (0.532 ~ 0.756)、0.763 (0.670 ~ 0.857)、0.660 (0.550 ~ 0.769)、0.690 (0.588 ~ 0.792), 中等预测价值。P1NP < 28.06 μg/L、OCN-MID < 15.28 μg/L 预测 MM 患者 BCD 方案疗效的 AUC < 0.5, 无预测价值。见表 4。

表 4 骨代谢标志物、FiB、IL-6、NLR 预测 MM 患者 BCD 方案疗效的价值

指标	AUC (95% CI)	约登指数	截断值	敏感度 (%)	特异度 (%)
P1NP	0.499(0.369-0.630)	0.662	28.06 μg/L	46.29	63.62
OCN-MID	0.377(0.264-0.489)	0.517	15.28 μg/L	38.63	62.74
β-CTX	0.644(0.532-0.756)	0.428	0.79 μg/L	65.25	52.33
FiB	0.763(0.670-0.857)	0.574	4.38 g/L	84.37	81.25
IL-6	0.660(0.550-0.769)	0.417	141.69 pg/mL	77.48	79.53
NLR	0.690(0.588-0.792)	0.516	2.02	79.21	84.96

### 3 讨论

BCD 方案为 MM 患者的一线诱导治疗方案, 诱导治疗后患者仍需要接受自体造血干细胞移植等巩固和维持治疗, 一般诱导治疗 3 ~ 6 个化疗周期<sup>[7]</sup>。Reeder 等<sup>[8]</sup>报道 BCD 方案诱导的有效率可达 81%。本研究纳入的 120 例患者采用 BCD 方案治疗后缓解率为 73.33%, 略低于 Reeder 等<sup>[8]</sup>报道水平, 原因可能是本研究中 120 例患者均治疗 4 个疗程, 而 IMWG 报道中有治疗 6 个疗程的患者, 还可能与患者疾病分期及异质性有关。对影响 BCD 方案疗效的因素进行分析, 有效组与难治无效组 DS 分期、ISS 分期差异有统计学意义。进一步纳入 Logistic 回归分析, 仅 ISS 分期是影响 BCD 方案疗效的因素, 而 DS 分期不是影响 BCD 方案疗效的因素。原因可能是 DS 分期是基于肌酐、血红蛋白、X 线骨损害程度等的分期系统, 侧重点是肿瘤负荷, 未纳入免疫调节、炎症反应、肿瘤的生物行为等, 所以 Logistic 回归分析去除混杂因素后对疗效的影响有限。而 ISS 分期系统包括 β2 微球蛋白与白蛋白, 高 ISS 分期患者的 β2 微球蛋白水平高, 易导致浆细胞过度增生, 加重肾小管损伤, 致肌酐清除率, 血肌酐水平升高, 肾功能衰竭发生的风险更高; 再加之患者的营养状况较差, 所以对治疗的反应性较差。

P1NP、β-CTX、OCN-MID 均是骨代谢标志物, 是反应骨吸收最敏感的骨代谢指标<sup>[9]</sup>。本研究结果显示, P1NP、β-CTX、OCN-MID 均与 MM 患者 BCD 疗效相关, 且 P1NP、β-CTX、OCN-MID 均是 MM 患者 BCD 疗效的影响因素。说明难治无效患者的骨

丢失较多, 合成速率下降, 骨破坏水平更高, 骨合成水平更低, 成骨与破骨的动态失衡更加明显, 所以对 BCD 方案治疗的反应性差。建立 ROC 曲线, 结果显示, 骨代谢标志物中仅 β-CTX 对 BCD 方案治疗 MM 患者的疗效有预测价值。提示检测血清骨代谢标志物可在一定程度上反映 MM 患者的骨损害程度, 与影像学结果基本相符, 对病情和疗效的评估有一定的预测临床价值。

大量的研究<sup>[10-12]</sup>已证实肿瘤的发生与免疫调节、炎症反应密切相关。NLR 是复合反应炎症和免疫调节功能的关键指标, 可反映中性粒细胞和淋巴细胞两种互补免疫途径及机体炎症免疫平衡状态<sup>[13]</sup>。本研究结果显示, NLR 与 MM 患者 BCD 疗效负相关, 且 NLR 是 MM 患者 BCD 疗效的影响因素。此外, IL-6 与 MM 患者 BCD 疗效负相关, 且 IL-6 是 MM 患者 BCD 疗效的影响因素。分析原因可能是肿瘤的生长、增殖及对治疗的反应性与周围包括分泌因子、细胞及细胞外基质等微环境有密切关系, 其中炎症细胞在微环境中占有重要地位。IL-6 属于特定反应的中心介质, 可促进包括 B 细胞等细胞的成熟和分化, 还是促进 MM 细胞增殖的关键因子, 有研究<sup>[14]</sup>显示, IL-6 与 MM 患者的 ISS 分期正相关, 提示高 IL-6 水平可能在一定程度上反映肿瘤的活跃程度, 高 IL-6 水平不仅可与肿瘤细胞相互作用, 推动肿瘤细胞的生长, 还可帮助肿瘤细胞逃逸, 影响治疗效果。本研究结果显示, FIB 与 MM 患者 BCD 疗效负相关, 且 FIB 是 MM 患者 BCD 疗效的影响因素, 与程玮<sup>[15]</sup>等研究结果相符。原因可能是 MM 患者产生的癌促凝物质较多, 而过量的癌促凝物质可直接激活 FiB, 使患者的血液呈高凝状态; 同时 FiB 沉积在肿瘤组织中在肿瘤细胞的血行转移中发挥重要作用; 另外肿瘤组织中的 FiB-血小板微血栓可能还具有免疫监视逃逸作用。

综上, 骨代谢标志物、NLR、IL-6、FiB、DS、ISS 分期是影响 MM 患者 BCD 方案疗效的危险因素, 骨代谢标志物、NLR、IL-6、FiB 与疗效相关。

### 参考文献

- [1] 闫薛, 张巍, 张婷, 等. miRNA-720、miR-17-3p 及 miR-215-5p 在多发性骨髓瘤中的表达及临床意义[J]. 川北医学院学报, 2021, 36(12): 1552-1556, 1560.
- [2] Gulla A, Morelli E, Samur MK, et al. Bortezomib induces anti-multiple myeloma immune response mediated by cGAS/STING pathway activation[J]. Blood Cancer Discovery, 2021, 2(5): 468-483.
- [3] Voorhees PM, Kaufman JL, Laubach J, et al. Daratumumab, lenalidomide, bortezomib, and dexamethasone for transplant-eligible newly diagnosed multiple myeloma; the GRIFFIN trial[J]. Blood, 2020, 136(8): 936-945.

- [4] Minnie SA, Hill GR. Immunotherapy of multiple myeloma[J]. The Journal of Clinical Investigation, 2020, 130(4): 1565 - 1575.
- [5] 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.
- [6] Manier S, De Charette de la Contrie M, Hieulle J, et al. Multiple myeloma: New criteria for diagnosis and treatment, strong therapeutic hopes[J]. Presse Medicale (Paris, France), 2019, 48(7 - 8 Pt 1): 825 - 831.
- [7] 杨晗春. BTD 与 BCD 方案治疗新发多发性骨髓瘤的疗效比较[J]. 解放军医学杂志, 2020, 45(10): 1062 - 1066.
- [8] Reeder CB, Reece DE, Kukreti V, et al. Cyclophosphamide, bortezomib and dexamethasone induction for newly diagnosed multiple myeloma: high response rates in a phase II clinical trial[J]. Leukemia, 2009, 23(7): 1337 - 1341.
- [9] 范泽文, 褚娜利, 闫石, 等. 不同血液分离结果的多发性骨髓瘤骨病患者骨代谢水平研究[J]. 中国实验血液学杂志, 2024, 32(3): 799 - 804.
- [10] 张天琰, 阳梅, 吴秋慧, 等. 含硼替佐米化疗的两种方案治疗初治多发性骨髓瘤疗效及对患者总生存期和毒副反应的影响[J]. 实用医院临床杂志, 2020, 17(2): 242 - 245.
- [11] Li X, Wang J, Zhu S, et al. DKK1 activates noncanonical NF- $\kappa$ B signaling via IL-6-induced CKAP4 receptor in multiple myeloma[J]. Blood Advances, 2021, 5(18): 3656 - 3667.
- [12] D'Agostino M, Cairns DA, Lahuerta JJ, et al. Second Revision Of the International Staging System (R2-ISS) for Overall Survival in Multiple Myeloma: A European Myeloma Network (EMN) Report Within the HARMONY Project[J]. Journal of Clinical Oncology, 2022, 40(29): 3406 - 3418.
- [13] 王豪言, 孙晓白, 李梦一, 等. 多发性骨髓瘤患者首次治疗部分缓解时 NLR、MLR 与预后的关系[J]. 山东医药, 2023, 63(8): 1 - 5.
- [14] 刘莹, 隋靖喆, 朱丽华, 等. IL-6 通过 STAT3/Notch 信号通路调控多发性骨髓瘤耐药细胞株对硼替佐米的化疗敏感性[J]. 中国实验血液学杂志, 2022, 30(5): 1474 - 1481.
- [15] 程玮, 金凤祥, 江继发. 外周血纤维蛋白原及其降解产物在多发性骨髓瘤患者中的变化及临床意义[J]. 中国医师进修杂志, 2022, 45(12): 1130 - 1134.
- (收稿日期: 2024 - 07 - 16 修回日期: 2024 - 09 - 16)

(上接第 1635 页)

- [7] 中华医学会妇产科学分会内分泌学组及指南专家组. 多囊卵巢综合征中国诊疗指南[J]. 中华妇产科杂志, 2018, 53(1): 2 - 6.
- [8] 杨瑜, 阮祥燕, 鞠蕊, 等. 屈螺酮炔雌醇 II 对多囊卵巢综合征患者血清抗苗勒管激素的影响[J]. 首都医科大学学报, 2021, 42(4): 547 - 552.
- [9] 朱洁云, 朱良峰, 潘冬赞, 等. 奥利司他治疗超重和肥胖 2 型糖尿病疗效和安全性的 Meta 分析[J]. 中国循证医学杂志, 2022, 22(9): 1020 - 1026.
- [10] 胡英, 周立花, 黄勇, 等. T 淋巴细胞亚群与多囊卵巢综合征不孕患者临床特征的关系及其治疗预后的影响[J]. 中国计划生育和妇产科, 2023, 15(9): 48 - 52.
- [11] Thannickal A, Brutocao C, Alsawas M, et al. Eating, sleeping and sexual function disorders in women with polycystic ovary syndrome (PCOS): a systematic review and meta-analysis[J]. Clinical Endocrinology, 2020, 92(4): 338 - 349.
- [12] Song J, Ruan X, Gu M, et al. Effect of orlistat or metformin in overweight and obese polycystic ovary syndrome patients with insulin resistance[J]. Gynecological Endocrinology, 2018, 34(5): 413 - 417.
- [13] Wang FF, Wu Y, Zhu YH, et al. Pharmacologic therapy to induce weight loss in women who have obesity/overweight with polycystic ovary syndrome: a systematic review and network meta-analysis[J]. Obesity Reviews, 2018, 19(10): 1424 - 1445.
- [14] Zhou YH, Ma XQ, Wu C, et al. Effect of anti-obesity drug on cardiovascular risk factors: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials[J]. PLoS One, 2012, 7(6): e39062.
- [15] Kumar A, Chauhan S. Pancreatic lipase inhibitors: The road voyaged and successes[J]. Life Sciences, 2021, 271: 119115.
- [16] 赵宇星, 王林杰, 龚凤英, 等. 奥利司他和二甲双胍对超重或肥胖多囊卵巢综合征患者代谢及性功能的影响[J]. 中华内科杂志, 2021, 60(12): 1165 - 1168.
- [17] 丁玲, 张森, 姜星, 等. 运动干预对肥胖机体体内瘦素等脂肪细胞因子作用的影响[J]. 生理科学进展, 2023, 54(2): 141 - 147.
- [18] 路玥, 张攀, 刘乐乐, 等. 多囊卵巢综合征患者脂肪细胞因子与胰岛素抵抗相关性[J]. 中国计划生育学杂志, 2022, 30(6): 1305 - 1310.
- [19] Lagaly DV, Aad PY, Grado-Ahuir JA, et al. Role of adiponectin in regulating ovarian theca and granulosa cell function[J]. Molecular and Cellular Endocrinology, 2008, 284(1 - 2): 38 - 45.
- [20] 刘婕, 袁园, 张文博, 等. 血清抵抗素、AMH、SHBG 与 PCOS 患者胰岛素抵抗的关系[J]. 实验与检验医学, 2020, 38(3): 502 - 503, 515.
- (收稿日期: 2024 - 07 - 05 修回日期: 2024 - 09 - 09)