

• 论 著 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2021.18.015

脾多肽联合 PAD 对多发性骨髓瘤血清 BALP、 β -CTX 和 OPG 水平的影响

范小红,孙丽华[△]

复旦大学附属中山医院青浦分院血液科,上海 201700

摘 要:目的 观察脾多肽联合 PAD 对多发性骨髓瘤的疗效及血清骨特异性碱性磷酸酶(BALP)、 β -骨胶原交联(β -CTX)和护骨素(OPG)水平的影响。方法 选择 2017—2018 年在该院就诊的 96 例多发性骨髓瘤患者作为研究对象,按照随机数字表法分为对照组和观察组,每组 48 例。对照组予以 PAD 治疗,观察组在对照组的基础上予以脾多肽治疗。观察 2 组疗效,治疗前后血清 M 蛋白、 β_2 -微球蛋白水平,骨髓瘤细胞比例、成骨细胞个数、破骨细胞个数、浆细胞比例,血小板计数、中性粒细胞绝对值、血红蛋白水平,以及血清 BALP、 β -CTX、OPG 水平的变化。结果 观察组的总有效率为 83.33%,高于对照组的 60.42%($P<0.05$)。2 组治疗前血清 M 蛋白、 β_2 -微球蛋白,骨髓瘤细胞比例、成骨细胞个数、破骨细胞个数、浆细胞比例,血小板计数、中性粒细胞绝对值、血红蛋白水平,以及血清 BALP、 β -CTX、OPG 水平比较,差异无统计学意义($P>0.05$);治疗后 2 组的 M 蛋白、 β_2 -微球蛋白水平,骨髓瘤细胞比例、破骨细胞个数、浆细胞比率、血小板计数、中性粒细胞绝对值和 β -CTX 水平均较治疗前降低($P<0.05$),而成骨细胞个数及血红蛋白、BALP、OPG 水平较治疗前升高($P<0.05$);对照组治疗后血小板计数和中性粒细胞绝对值降低程度更明显($P<0.05$),而其他指标均为观察组降低或升高程度更明显($P<0.05$)。结论 脾多肽联合 PAD 治疗多发性骨髓瘤的疗效更佳,可改善骨髓细胞的比例,促进骨髓造血功能恢复。

关键词:脾多肽; 多发性骨髓瘤; 骨特异性碱性磷酸酶; β -骨胶原交联; 护骨素

中图法分类号:R733.3

文献标志码:A

文章编号:1672-9455(2021)18-2683-05

Effect of spleen polypeptide combined with PAD on serum BALP, β -CTX and OPG levels in multiple myeloma

FAN Xiaohong, SUN Lihua[△]

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

Abstract: **Objective** To observe the efficacy of spleen polypeptide combined with bortezomib, doxorubicin and dexamethasone (PAD) on multiple myeloma and its effect on serum bone-specific alkaline phosphatase (BALP), β -crosslaps (β -CTX) and osteoprotegerin (OPG) levels. **Methods** A total of 96 patients with multiple myeloma who were treated in the hospital from 2017 to 2018 were selected as the research objects, and they were divided into a control group and an observation group according to the random number method, with 48 cases in each group. The control group was treated with PAD, and the observation group was treated with spleen polypeptide on the basis of the control group. The curative effects of the two groups were observed. Before and after treatment, the changes of the serum levels of M protein, β_2 -microglobulin, proportion of myeloma cells, number of osteoblasts, number of osteoclasts, proportion of plasma cells, platelet count, absolute value of neutrophils, hemoglobin levels, and the serum levels of BALP, β -CTX and OPG were observed. **Results** The total effective rate was 83.33% in observation group, which was higher than 60.42% in control group ($P<0.05$). The levels of M protein, β_2 -microglobulin, proportion of myeloma cells, number of osteoblasts, number of osteoclasts, proportion of plasma cells, platelet count, absolute value of neutrophils, hemoglobin levels, and the serum levels of BALP, β -CTX and OPG were compared between the two groups. Before treatment, the differences were not statistically significant ($P>0.05$). After treatment, the levels of M protein and β_2 -microglobulin, proportion of myeloma cells, number of osteoclasts, proportion of plasma cell, platelet count, absolute value of neutrophils and the level of β -CTX in the two groups were lower than before treat-

作者简介:范小红,女,主治医师,主要从事血液恶性肿瘤方面的研究。 [△] 通信作者, E-mail: qpsunlh023@126.com。

本文引用格式:范小红,孙丽华.脾多肽联合 PAD 对多发性骨髓瘤血清 BALP、 β -CTX 和 OPG 水平的影响[J].检验医学与临床,2021,18(18):

ment ($P < 0.05$), while the number of osteoblasts and the levels of hemoglobin, BALP and OPG were higher than before treatment ($P < 0.05$); After treatment, the platelet count and absolute value of neutrophils in the control group decreased more significantly ($P < 0.05$), while other indicators decreased or increased more significantly in the observation group ($P < 0.05$). **Conclusion** Spleen polypeptide combined with PAD is more effective in treating multiple myeloma. It can improve the ratio of bone marrow cells and promote the recovery of bone marrow hematopoietic function.

Key words: spleen polypeptide; multiple myeloma; bone-specific alkaline phosphatase; β -crosslaps; osteoprotegerin

多发性骨髓瘤主要表现为浆细胞的恶性增殖,是一种严重的血液性疾病,以老年患者居多,占血液恶性肿瘤中的第 2 位,构成比为 10%~15%。随着我国进入老年化社会,其发病率呈逐年上升趋势^[1]。此类患者一旦发病,出现浆细胞的异常增殖,可造成机体的极大损伤,几乎不可能完全治愈,并且临床控制的缓解率较低,目前对其致病机制的研究仍不清楚,主要考虑为与免疫因素有关的血液性疾病^[2]。现有的治疗主要采用硼替佐米、阿霉素和地塞米松(PAD)方案,虽然一定程度上能够提高生活质量,但其复发率仍较高,容易产生耐药性^[2]。脾多肽是从健康小牛脾脏中提取获得,能够改善机体的免疫功能,加速机体 T 细胞成熟和分化,维持机体的免疫功能,与传统的化疗结合能够提高疗效和改善预后的作用^[4-5]。本研究采用脾多肽联合 PAD 治疗多发性骨髓瘤,取得了较好的疗效,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 2017—2018 年在本院就诊的 96 例多发性骨髓瘤患者作为研究对象,按照随机数字表法分为对照组和观察组,每组 48 例。观察组男 31 例,女 17 例;年龄 48~86 岁,平均(65.31±12.76)岁;病程 9~36 个月,平均病程(21.38±6.27)个月;肿瘤分期:Ⅰ期 18 例,Ⅱ期 16 例,Ⅲ期 14 例。对照组男 28 例,女 20 例;年龄 46~85 岁,平均(64.89±11.29)岁;病程 7~36 个月,平均病程(22.16±7.15)个月;肿瘤分期:Ⅰ期 16 例,Ⅱ期 18 例,Ⅲ期 14 例。纳入标准:所有患者均符合多发性骨髓瘤的诊断标准。排除标准:预期生存时间不超过 6 个月的患者;已经诊断为浆细胞白血病的患者;智力障碍和精神障碍患者;合并心、肝、肾等重要脏器疾病患者;其他恶性肿瘤患者;对药物过敏的患者。2 组的性别、年龄、病程和肿瘤分期比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。所有患者均签署了知情同意书。本研究经医院医学伦理委员会审核通过。

1.2 方法

1.2.1 治疗方法 所有患者入院后完善各项检查,如血常规、凝血功能和肝肾功能检查,排除化疗禁忌,对于白细胞计数小于 $1 \times 10^9/L$ 者,予以集落刺激因子治疗;血红蛋白小于 60 g/L 者予以红细胞悬液治疗。对照组采用 PAD 治疗方案:硼替佐米注射液,按

照 1.3 mg/m²,皮下注射给药,在第 1、4、8、11 天给药;脂质体阿霉素,25~30 mg/m²,静脉滴注,在第 1 天给药;地塞米松 40 mg,静脉滴注或者口服,在第 1~4 天给药。观察组在对照组的治疗基础上,予以脾多肽注射液 10 mL 静脉滴注,在化疗前 1 d 开始用药,连续使用 5 d。2 组均以 28 d 为 1 个疗程,连续治疗 3 个疗程后评价疗效。

1.2.2 疗效评价 参照国际骨髓瘤工作组的标准^[6],尿液和血清中无 M 蛋白,骨髓浆细胞不超过 5%,溶骨性病变数量和大小未改变为完全缓解(CR);血清和尿液中的 M 蛋白呈阳性,其他与 CR 完全一致为接近完全缓解(nCR);M 蛋白减少 $\geq 50\%$ 为部分缓解(PR);M 蛋白减少在 25%~<50% 为轻微缓解(MR);M 蛋白减少 <25% 为无变化(NC);M 蛋白增加 $\geq 25\%$,浆细胞增加 $\geq 25\%$ 或者出现新的溶骨性病变或原有病变增大为疾病进展(PD)。总有效率 = (CR 例数 + nCR 例数 + PR 例数) / 总病例数 $\times 100\%$ 。

1.2.3 标本留取和指标检测 患者入院时和 3 个疗程结束后抽取肘静脉血 10 mL,分装于干燥管和抗凝管内。抗凝管内血液标本用于血常规检测,血常规采用日本日立公司 7600-020 自动生化仪进行检测。干燥管内血液标本以 3 000 r/min,半径 15 cm,离心 15 min,抽取上清液放置在除酶管内,置于 -70 ℃ 冰箱中保存。血清 M 蛋白、 β_2 -微球蛋白检测采用免疫扩散电泳法,血清骨特异性碱性磷酸酶(BALP)、 β -骨胶原交联(β -CTX)和护骨素(OPG)水平采用酶联免疫法进行检测,试剂盒来自上海森珏公司,并根据试剂盒说明书进行操作。患者治疗前和治疗 3 个疗程后在无菌操作下经髂骨骨髓穿刺采集骨髓液 0.2 mL,在骨髓涂片下观察骨髓瘤细胞和浆细胞比例、成骨细胞和破骨细胞个数。

1.2.4 观察指标 观察 2 组疗效,治疗前后血清 M 蛋白、 β_2 -微球蛋白水平,骨髓瘤细胞比例、成骨细胞个数、破骨细胞个数、浆细胞比例,血小板计数、中性粒细胞绝对值、血红蛋白,以及血清 BALP、 β -CTX、OPG 水平的变化。

1.3 统计学处理 采用 SPSS15.0 统计软件对数据进行处理分析。正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,独立因素的 2 组样本比较采用 t 检验,治疗前后比较采用配对 t 检验;计数资料以频数、率表示,组间比较

采用 χ^2 检验。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 2 组疗效比较 观察组总有效率为 83.33%，高于对照组的 60.42% ($\chi^2=5.153, P<0.05$)，见表 1。

2.2 2 组治疗前后血清 M 蛋白、 β_2 -微球蛋白水平和骨髓瘤细胞比例比较 2 组治疗前 M 蛋白、 β_2 -微球蛋白水平和骨髓瘤细胞比例差异无统计学意义 ($P>0.05$)，治疗后均较治疗前降低 ($P<0.05$)，且观察组

降低程度较对照组更明显 ($P<0.05$)，见表 2。

2.3 2 组治疗前后成骨细胞个数、破骨细胞个数和浆细胞比例比较 2 组治疗前成骨细胞个数、破骨细胞个数和浆细胞比例差异无统计学意义 ($P>0.05$)；治疗后成骨细胞个数较治疗前增加，而破骨细胞个数和浆细胞比例较治疗前降低 ($P<0.05$)，且观察组增加或降低的程度较对照组更明显 ($P<0.05$)，见表 3。

表 1 2 组疗效比较

组别	<i>n</i>	CR(<i>n</i>)	nCR(<i>n</i>)	PR(<i>n</i>)	MR(<i>n</i>)	NC(<i>n</i>)	PD(<i>n</i>)	总有效率(%)
观察组	48	16	18	6	5	2	1	83.33
对照组	48	9	11	9	11	5	3	60.42

表 2 2 组治疗前后血清 M 蛋白、 β_2 -微球蛋白水平和骨髓瘤细胞比例比较 ($\bar{x}\pm s$)

组别	<i>n</i>	M 蛋白(g/L)		β_2 -微球蛋白(μ g/mL)		骨髓瘤细胞比例(%)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	48	52.34±5.39	20.64±4.95 ^a	8.39±1.91	2.95±0.95 ^a	35.94±6.37	15.65±4.19 ^a
对照组	48	53.19±6.19	33.76±5.19 ^a	8.27±1.78	5.16±1.23 ^a	36.19±7.26	22.38±5.26 ^a
<i>t</i>		0.718	12.674	0.318	9.852	0.179	6.934
<i>P</i>		0.475	<0.001	0.751	<0.001	0.858	<0.001

注：与同组治疗前比较，^a $P<0.05$ 。

表 3 2 组治疗前后成骨细胞个数、破骨细胞个数和浆细胞比例比较 ($\bar{x}\pm s$)

组别	<i>n</i>	成骨细胞个数(个)		破骨细胞个数(个)		浆细胞比例(%)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	48	0.82±0.19	1.36±0.45 ^a	0.42±0.06	0.17±0.03 ^a	38.64±13.76	8.34±2.19 ^a
对照组	48	0.83±0.27	1.15±0.23 ^a	0.41±0.08	0.31±0.05 ^a	37.91±14.68	16.75±5.61 ^a
<i>t</i>		0.210	2.879	0.693	16.635	0.251	9.675
<i>P</i>		0.834	0.005	0.490	<0.001	0.802	<0.001

注：与同组治疗前比较，^a $P<0.05$ 。

2.4 2 组治疗前后血小板计数、中性粒细胞绝对值和血红蛋白水平比较 2 组治疗前血小板计数，中性粒细胞绝对值和血红蛋白水平差异无统计学意义 ($P>0.05$)；2 组治疗后血小板计数和中性粒细胞绝对值均较治疗前降低，而血红蛋白水平较治疗前升高 ($P<0.05$)；观察组与对照组比较，对照组治疗后血小板计数和中性粒细胞绝对值降低程度更明显，而观察组血

红蛋白水平升高程度更明显 ($P<0.05$)，见表 4。

2.5 2 组治疗前后血清 BALP、 β -CTX 和 OPG 水平比较 2 组治疗前血清 BALP、 β -CTX 和 OPG 水平差异无统计学意义 ($P>0.05$)，2 组治疗后 BALP 和 OPG 水平均较治疗前升高，而 β -CTX 水平较治疗前降低 ($P<0.05$)，且观察组升高或降低程度较对照组更明显 ($P<0.05$)，见表 5。

表 4 2 组治疗前后血小板计数、中性粒细胞绝对值和血红蛋白水平比较 ($\bar{x}\pm s$)

组别	<i>n</i>	血小板计数($\times 10^9$ /L)		中性粒细胞绝对值($\times 10^9$ /L)		血红蛋白(g/L)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	48	107.64±6.48	45.69±9.53 ^a	3.46±0.59	2.65±1.06 ^a	79.64±19.86	92.34±12.38 ^a
对照组	48	106.98±9.34	31.82±5.16 ^a	3.32±0.48	1.23±0.53 ^a	78.76±16.75	80.65±13.86 ^a
<i>t</i>		0.402	8.867	1.275	8.301	0.235	4.358
<i>P</i>		0.688	<0.001	0.205	<0.001	0.815	<0.001

注：与同组治疗前比较，^a $P<0.05$ 。

表 5 2 组治疗前后血清 BALP、β-CTX 和 OPG 水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	n	BALP(μg/L)		β-CTX(μg/L)		OPG(pg/mL)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	48	5.96±1.24	16.94±5.61 ^a	3.16±0.85	1.38±0.29 ^a	259.62±97.61	395.34±105.68 ^a
对照组	48	6.07±1.19	9.61±1.46 ^a	3.20±0.76	2.16±0.48 ^a	253.79±87.62	321.61±98.32 ^a
t		0.443	8.761	0.243	9.636	0.308	3.539
P		0.659	<0.001	0.809	<0.001	0.759	0.001

注:与同组治疗前比较,^a $P<0.05$ 。

3 讨 论

多发性骨髓瘤约占全部恶性肿瘤的 1%左右,占血液系统恶性肿瘤的 10%,以中老年患者为主。随着我国老年化社会进程的加快,其发病率呈上升趋势。多发性骨髓瘤早期症状常常不明显,待确诊时多数属于Ⅱ期以上,未治疗患者中位生存期仅为 6 个月,常规化疗仅有 10%的生存率,中位生存期不超过 3 年^[7]。临床上其治疗以 PAD 化疗方案为主,近期有效率为 60%~70%^[8]。本研究发现观察组的疗效明显优于对照组($P<0.05$),可能与脾多肽能够激活非特异性的免疫功能,加速 T 细胞成熟,促进淋巴细胞的免疫水平,激活自然杀伤(NK)细胞活性,同时具有抑制肿瘤细胞的糖酵解,导致肿瘤细胞的能量代谢发生障碍^[9],从而达到抑制肿瘤的作用有关。

多发性骨髓瘤主要的病理生理改变是破骨细胞异常活跃,破骨细胞是来源于单核巨噬细胞,对骨质具有再吸收作用的细胞。当机体受到恶性浆细胞侵犯和骨髓微环境改变时,由于各种细胞因子和微环境的刺激,破骨细胞出现异常增殖和功能活跃,并破坏骨质。M 蛋白是 B 淋巴细胞和浆细胞异常增殖分泌的一种蛋白质,其水平的高低与骨髓瘤的严重程度密切相关^[10-11]。β₂-微球蛋白是骨髓浆细胞分泌的单链低相对分子质量蛋白,当骨髓瘤负荷增加时,浆细胞比例明显升高,β₂-微球蛋白水平也出现相应升高,而且随着骨髓瘤分期严重程度的升高,血清 β₂-微球蛋白水平也会出现明显升高^[12]。本研究显示,治疗后观察组与对照组比较,M 蛋白、β₂-微球蛋白水平,骨髓瘤细胞比例、破骨细胞个数和浆细胞比例降低程度更为明显($P<0.05$),可能与脾多肽能够提高机体免疫力,改善骨髓的微环境,降低骨髓瘤的负荷,改善成骨细胞和破骨细胞的紊乱,达到骨质重建的效果有关。这说明脾多肽提取物能够改善骨髓细胞的比例,改善骨髓功能,从而提高机体的免疫力。骨髓抑制是化疗药物常见的不良反应,可出现骨髓抑制、血小板计数和中心粒细胞绝对值的降低。本研究中,对照组治疗后血小板计数和中性粒细胞绝对值降低程度更为明显,而观察组血红蛋白水平升高程度更为明显($P<0.05$),说明脾多肽能够改善化疗后的骨髓抑制,增加骨髓储备能力,改善患者的症状,一定程度上减轻化疗的不良反应。脾多肽不仅能够提高非特异性免疫功

能,而且能够激发骨髓的增殖功能,提高机体的造血功能,从而达到改善化疗引起的机体的骨髓抑制的目的^[13],这与本研究结果一致。

在骨质转换过程中,可以在血液和尿液中检测到一些反映骨代谢速率、破骨细胞和成骨细胞功能的物质。骨基质 90%以上为 I 型胶原,是骨和软骨中的主要胶原。β-CTX 是骨质吸收的特异性标志物,破骨细胞活跃,骨质破坏增强,I 型胶原降解明显增高,血清 β-CTX 是最具有代表性的骨质吸收标志物^[14]。现有研究表明,骨质破坏和骨转移灶数目增加,多发性骨髓瘤分期就越晚,而 β-CTX 水平也越高,故认为 β-CTX 是反映骨质吸收的特异性指标,有助于了解骨质损害和病情严重程度^[15]。本研究表明,脾多肽能够明显增强 PAD 对多发性骨髓瘤的疗效,缓解肿瘤对骨质的破坏,从而降低血清 β-CTX 水平。OPG 是成骨细胞分泌的糖蛋白,对骨破坏和吸收具有明显抑制作用,保护骨的完整性。在骨髓瘤的发生、发展过程中,各种细胞因子作用于成骨细胞和破骨细胞,抑制成骨细胞活性,增强破骨细胞的作用,降低机体 OPG 水平,OPG 水平降低与骨损害程度密切相关,是反映骨质破坏程度的指标^[16]。另一个指标 BALP 是由成骨细胞产生,是成骨细胞成熟和活性的重要指标,该指标可反映成骨细胞的状态^[17]。本研究证实,观察组治疗后血清 OPG 和 BALP 水平升高程度较对照组更为明显($P<0.05$),说明脾多肽联合 PAD 治疗多发性骨髓瘤可保护成骨细胞,抑制破骨细胞的活性,从而使机体的 OPG 和 BALP 水平升高。

综上所述,脾多肽联合 PAD 治疗多发性骨髓瘤的疗效更佳,可改善骨髓细胞的比例,促进骨髓造血功能恢复。

参考文献

[1] LIU J M,LIU W P,MI L,et al. Incidence and mortality of multiple myeloma in China, 2006 — 2016: an analysis of the Global Burden of Disease Study 2016[J]. J Hematol Oncol,2019,12(1):136-142.

[2] WANG S F,XU L,FENG J N,et al. Prevalence and incidence of multiple myeloma in urban area in China: a national population-based analysis[J]. Front Oncol,2019,9(1):1513-1521.

- [3] SEKINE L, ZIEGELMANN P K, MANICA D, et al. Up-front treatment for newly diagnosed transplant-ineligible multiple myeloma patients: a systematic review and network meta-analysis of 14 533 patients over 29 randomized clinical trials[J]. *Crit Rev Oncol Hematol*, 2019, 143(11):102-116.
- [4] 马志强, 王文胜, 李帅, 等. 降逆补气汤及脾多肽联合化疗治疗乳腺癌临床研究[J]. *光明中医*, 2020, 35(1):106-108.
- [5] 杨海宁. 手术切除术与脾多肽联合化疗对胰腺癌的疗效分析[J]. *实用癌症杂志*, 2019, 34(3):520-522.
- [6] YANG H, DU X J, XI Y R. Effects of survivin on FVADT chemotherapy for refractory multiple myeloma[J]. *Exp Ther Med*, 2016, 12(2):771-776.
- [7] FLYNT E, BISHT K, SRIDHARAN V, et al. Prognosis, biology, and targeting of TP53 dysregulation in multiple myeloma[J]. *Cells*, 2020, 9(2):287-295.
- [8] ABDALLAH N, KUMAR S K. Daratumumab in untreated newly diagnosed multiple myeloma[J]. *Ther Adv Hematol*, 2019, 10(11):1-18.
- [9] 袁本超, 郑君杰. 脾多肽联合化疗治疗乳腺癌对外周血 T 淋巴细胞亚群、毒副作用及生活质量的影响[J]. *医学理论与实践*, 2018, 31(6):845-847.
- [10] ATRASH S, ROBINSON M, SLAUGHTER D, et al. Evolving changes in M-protein and hemoglobin as predictors for progression of smoldering multiple myeloma[J]. *Blood Cancer J*, 2018, 8(11):107-116.
- [11] LAKSHMAN A, RAVI P, RAJKUMAR S V, et al. Response to 'Evolving M-protein pattern in patients with smoldering multiple myeloma: impact on early progression'[J]. *Leukemia*, 2018, 32(9):2083-2085.
- [12] D'ANASTASI M, NOTOHAMIPRODJO M, SCHMIDT G P, et al. Tumor load in patients with multiple myeloma: beta2-microglobulin levels versus whole-body MRI[J]. *AJR Am J Roentgenol*, 2014, 203(4):854-862.
- [13] 王晓晨, 练祖平, 白广德, 等. 脾多肽注射液联合动脉化疗栓塞术对原发性肝癌患者疗效及免疫功能的影响[J]. *山东医药*, 2018, 58(26):47-49.
- [14] ZHANG Z Y, LI Y C, GENG C Y, et al. Potential relationship between clinical significance and serum exosomal miRNAs in patients with multiple myeloma[J]. *Biomed Res Int*, 2019, 2019:1575468.
- [15] AUZINA D, ERTS R, LEJNIECE S. Prognostic value of the bone turnover markers in multiple myeloma[J]. *Exp Oncol*, 2017, 39(1):53-56.
- [16] BOLZONI M, STORTI P, BONOMINI S, et al. Immunomodulatory drugs lenalidomide and pomalidomide inhibit multiple myeloma-induced osteoclast formation and the RANKL/OPG ratio in the myeloma microenvironment targeting the expression of adhesion molecules[J]. *Exp Hematol*, 2013, 41(4):387-397.
- [17] CETIN G, ESKAZAN A E, AR M C, et al. Bone-specific alkaline phosphatase levels among patients with multiple myeloma receiving various therapy options[J]. *Turk J Haematol*, 2014, 31(4):374-380.

(收稿日期:2020-12-20 修回日期:2021-07-15)

(上接第 2682 页)

- et al. Leptin protects brain from ischemia/reperfusion-induced infarction by stabilizing the blood-brain barrier to block brain infiltration by the blood-borne neutrophils[J]. *Eur J Neurosci*, 2020, 52(12):4890-4907.
- [8] HE X, LI D R, CUI C, et al. Clinical significance of serum MCP-1 and VE-cadherin levels in patients with acute cerebral infarction[J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2017, 21(4):804-808.
- [9] 元顺女, 朴美花, 金丹. 血清 MCP-1、VE-cadherin 和 S-100 蛋白水平变化对脑梗死患者病情的影响[J]. *基因组学与应用生物学*, 2020, 39(1):303-307.
- [10] KEGLOWICH L, TAMM M, ZHONG J, et al. Proteolytic activity present in house-dust-mite extracts degrades ENA-78/CXCL5 and reduces neutrophil migration[J]. *J Allergy (Cairo)*, 2014, 2014:673673.
- [11] 郭云飞. 依达拉奉注射液联合 Rho 激酶抑制剂对急性脑梗死患者神经功能及血清 ENA-78、HMGB1 水平的影响[J]. *中国实用医刊*, 2019, 46(2):111-115.
- [12] 徐梅华, 蔡克银. 老年急性脑梗死患者血清高迁移率蛋白-1 和中性粒细胞激活肽-78 的变化[J]. *神经损伤与功能重建*, 2012, 7(5):336-339.
- [13] CHEN J, ZHANG W, WU Y Q, et al. Correlations of acute myocardial infarction complicated by cerebral infarction with insulin resistance, adiponectin and HMGB1[J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2019, 23(10):4425-4431.
- [14] 韩亚州, 吕壮伟, 董家丰. 急性脑梗死患者 HMGB1 水平动态变化研究[J]. *中国实用神经疾病杂志*, 2016, 19(6):58-59.
- [15] 秦榕蔚. 老年脑梗死患者血清 Hcy、sLOX-1 及 HMGB1 水平变化与神经功能缺损及预后的关系[J]. *检验医学与临床*, 2018, 15(11):1621-1623.
- [16] 杨文海, 宁显忠, 赵德福, 等. 脑梗死急性期患者血清高迁移率蛋白 1 和白细胞介素-17A 水平变化及意义[J]. *中国老年学杂志*, 2017, 37(5):1123-1125.
- [17] 沈丽萍, 杨江胜, 刘东柏, 等. 高迁移率蛋白 B1 水平与急性脑梗死病情严重程度及预后的关联研究[J]. *中华神经医学杂志*, 2019, 18(11):1131-1135.

(收稿日期:2021-05-28 修回日期:2021-07-18)