

· 论 著 ·

多发性骨髓瘤患者 NLR、 β_2 -MG、LDH 与免疫表型、细胞遗传学及预后生存的关系

张 琪¹, 甘宜敏¹, 徐 阳², 衡 春^{1△}

江苏省淮安市第一人民医院: 1. 血液病研究室; 2. 检验科, 江苏淮安 223000

摘要:目的 研究多发性骨髓瘤(MM)患者外周血中性粒细胞/淋巴细胞比值(NLR)、 β_2 微球蛋白(β_2 -MG)、乳酸脱氢酶(LDH)与免疫表型、细胞遗传学以及预后生存之间的关系。方法 将该院 2016 年 1 月至 2019 年 1 月收治的 233 例 MM 患者(MM 组)以及同期 100 例健康体检合格的志愿者(对照组)纳入研究。比较 MM 组和对照组以及不同 DS 分期的患者外周血 NLR、血清 β_2 -MG 以及 LDH 水平。以 MM 患者外周血 NLR、 β_2 -MG 以及 LDH 中位水平作为分组标准, 将 MM 患者分别分为高、低 NLR 组, β_2 -MG 高、低水平组及 LDH 高、低水平组, 比较不同亚组患者免疫表型、细胞遗传学以及预后生存状况。结果 MM 患者外周血 NLR 及血清 β_2 -MG、LDH 水平均高于对照组($P < 0.05$)。不同 DS 分期患者外周血 NLR、血清 β_2 -MG、LDH 水平: I 期 < II 期 < III 期, 差异均有统计学意义($P < 0.05$)。MM 组患者中, 外周血 NLR、血清 β_2 -MG、LDH 的中位水平分别为 1.96、3.94 mg/L、196.69 U/L, 分别以此作为分界点划分亚组。高 NLR 组、 β_2 -MG 高水平组以及 LDH 高水平组患者 TP53、RB-1 以及复杂核型检出率均分别高于低 NLR 组、 β_2 -MG 低水平组以及 LDH 低水平组, 差异均有统计学意义($P < 0.05$)。患者随访 3 年, 绘制生存曲线发现, 高 NLR 组、 β_2 -MG 高水平组以及 LDH 高水平组的 MM 患者中位生存时间分别短于低 NLR 组、 β_2 -MG 低水平组以及 LDH 低水平组, 差异有统计学意义(Log-rank $\chi^2 = 9.577, 10.156, 4.177, P < 0.05$)。结论 MM 患者外周血 NLR、 β_2 -MG 以及 LDH 水平越高, 其发生细胞遗传学及免疫表型异常的概率越大, 生存时间也越短。外周血 NLR、 β_2 -MG 以及 LDH 水平在反映 MM 患者病情及预后中具有一定的价值。

关键词: 多发性骨髓瘤; 外周血中性粒细胞/淋巴细胞比值; β_2 -微球蛋白; 乳酸脱氢酶; 免疫表型; 细胞遗传学; 预后生存

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2022.13.023

中图法分类号:R446.11

文章编号:1673-4130(2022)13-1648-05

文献标志码:A

The relationship between NLR, β_2 -MG, LDH and immunophenotype, cytogenetics, prognostic survival in patients with multiple myeloma

ZHANG Qi¹, GAN Yimin¹, XU Yang², HENG Chun^{1△}

1. Center for Hematology Research; 2. Department of Clinical Laboratory, Huai'an First People's Hospital, Huai'an, Jiangsu 223000, China

Abstract: Objective To investigate the relationship between peripheral blood neutrophil-lymphocyte ratio (NLR), β_2 -microglobulin (β_2 -MG) and lactate dehydrogenase (LDH) and immunophenotype, cytogenetics and prognostic survival in patients with multiple myeloma (MM). **Methods** A total of 233 MM patients (MM group) admitted to the hospital from January 2016 to January 2019 and 100 healthy volunteers (control group) who underwent healthy examination during the same period were enrolled in the study. The peripheral blood NLR, serum β_2 -MG and LDH were compared between the MM group and the control group and among patients with different DS stages. Using the median levels of NLR, β_2 -MG and LDH in peripheral blood of MM patients as the grouping criteria, MM patients were divided into high- and low level NLR groups, and high- and low-level β_2 -MG and LDH groups, respectively, and the immunophenotypes, cytogenetics, and prognostic survival of patients in different subgroups were compared. **Results** The peripheral blood NLR, serum β_2 -MG and LDH levels of MM group patients were higher than those of the control group ($P < 0.05$). Peripheral blood NLR, serum β_2 -MG and LDH levels in patients with different DS stages: stage I < stage II < stage III, the difference was statistically significant ($P < 0.05$). In the MM group, the median levels of peripheral blood

NLR, serum β_2 -MG, and LDH were 1.96, 3.94 mg/L, and 196.69 U/L, respectively, which were used as the cut-off values to divide the subgroups. The detection rates of TP53, RB-1 and complex karyotypes in the high-level NLR group, the high-level β_2 -MG group and the high-level LDH group were higher than those in the low-level NLR group, the low-level β_2 -MG group and the low-level LDH group, respectively, and the differences were all statistically significant ($P < 0.05$). After a 3-year follow-up, the survival curve was drawn, and it was found that the median survival time of MM patients in the high-level NLR group, the high-level β_2 -MG group and the high-level LDH group was shorter than those in the low-level NLR group, the low-level β_2 -MG group and the low-level LDH group, respectively, and with statistically significant differences in survival curves (Log-rank $\chi^2 = 9.577, 10.156, 4.177, P < 0.05$). **Conclusion** The higher the NLR and the levels of β_2 -MG and LDH in MM patients, the greater the probability of cytogenetic and immunophenotypic abnormalities, and the shorter the survival time. Peripheral blood NLR, β_2 -MG and LDH have certain value in reflecting the condition and prognosis of MM patients.

Key words: multiple myeloma; peripheral blood neutrophil-lymphocyte ratio; β_2 -microglobulin; lactate dehydrogenase; immunophenotype; cytogenetics; prognostic survival

多发性骨髓瘤(MM)是常见的血液系统恶性肿瘤,是一种浆细胞异常克隆增殖性疾病,目前尚无有效的治疗方法,预后一般较差^[1-2]。MM的致病机制尚不明确,但随着间接荧光原位杂交技术(FISH)、基因表达谱检测(GEP)等技术的不断发展,MM的生物学及遗传特征逐渐明确^[3-4]。细胞遗传学异常被认为是影响MM预后的重要因素,但细胞遗传学检验的实验室条件严格,检查费用高,并不适用于基层医院,故寻找更为方便简单的方法预测MM患者预后,成为了当前MM相关研究的热点。外周血中性粒细胞/淋巴细胞比值(NLR)是一种和免疫调节功能相关的指标,能反映体内免疫炎症反应强度^[5]。有研究表明,NLR在反映乳腺癌、卵巢癌以及膀胱癌等多种恶性肿瘤患者预后中均具有较高的价值^[6]。 β_2 微球蛋白(β_2 -MG)是一种单链多肽低分子蛋白,主要由淋巴细胞分泌,研究表明,合并恶性肿瘤患者血清 β_2 -MG水平将大幅度升高,这可能是由于肿瘤细胞自身能合成并分泌 β_2 -MG以及恶性肿瘤患者机体免疫稳定性被破坏,免疫反应被激活,促使 β_2 -MG分泌增加^[7]。乳酸脱氢酶(LDH)是糖酵解过程中的重要代谢酶,其血清水平能提示机体缺氧、肿瘤细胞活性状态及恶性转化等状况^[8]。以上指标的检测取材方便,步骤简单。研究外周血NLR、血清 β_2 -MG以及LDH与MM患者细胞遗传学以及免疫表型之间的关系,进而分析其在MM患者预后中的价值具有一定的临床意义,基于以上背景,本课题组开展了如下研究。

1 资料与方法

1.1 一般资料 将本院2016年1月至2019年1月收治的233例MM患者以及同期100例健康体检合格的志愿者纳入研究,分别作为MM组与健康组。MM患者纳入标准:患者符合2003年国际骨髓瘤工

作组制定的MM相关诊疗标准^[9];初次被诊断为MM;参与研究前未接受过任何化疗。MM患者排除标准:参与研究前已存在急性或活动性感染者;合并自身免疫性疾病、艾滋病等可能影响NLR者;合并各类慢性炎症者;合并其他恶性肿瘤者。233例MM患者中,男141例、女92例,年龄43~81岁、平均(65.41±13.54)岁;对照组中,男61例、女39例,年龄45~80岁、平均(66.14±14.03)岁;两组年龄及性别构成比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。

1.2 方法

1.2.1 外周血指标检测 采集被研究者空腹静脉血6 mL,均分为3份,置于干燥洁净的试管内,分别用于检测外周血NLR以及血清 β_2 -MG、LDH水平。血清 β_2 -MG采用放射免疫法检测,试剂盒为上海超研生物科技有限公司生产。NLR及LDH均采用日立7600全自动生化分析仪检测。

1.2.2 患者免疫表型、细胞遗传学检查结果的收集 收集MM患者的检查结果,包括常规染色体核型、骨髓免疫分型、细胞遗传学、FISH检查结果。染色体核型检测包括常规染色体核型(中期R+G显带)、FISH(间期)检测,复杂染色体核型指常规中期R+G显带染色体检测存在 ≥ 3 个染色体核型异常或多个预后不良染色体核型异常。

1.2.3 分组比较及随访 首先比较MM组与对照组以及MM不同DS分期患者外周血NLR及血清 β_2 -MG、LDH水平。并根据MM患者外周血NLR及血清 β_2 -MG、LDH的中位水平,将其分为高、低NLR组,高、低 β_2 -MG水平组,高、低LDH水平组,分别比较各亚组患者免疫表型以及细胞遗传学特点;随访3年,绘制生存曲线,分析外周血NLR及血清 β_2 -MG、

LDH 水平对 MM 患者生存情况的影响。

1.3 统计学处理 数据分析采用 SPSS18.0 统计软件。符合正态分布且方差齐的计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 描述,多组间比较采用方差分析,进一步两两比较采用 LDS-*t* 检验,两组间比较采用独立样本 *t* 检验。计数资料以例数或百分率表示,组间比较采用 χ^2 检验。绘制 Kaplan-Meier 曲线分析患者预后生存情况,组间比较采用 Log-rank 检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 MM 组与对照组外周血 NLR、血清 β_2 -MG 以及 LDH 水平比较 MM 组外周血 NLR 及血清 β_2 -MG、LDH 水平均高于对照组,差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。见表 1。

表 1 MM 组与对照组外周血 NLR、血清 β_2 -MG 以及 LDH 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	外周血 NLR	血清 β_2 -MG (mg/L)	血清 LDH (U/L)
MM 组	233	2.43 ± 0.38	4.83 ± 1.16	198.86 ± 46.69
对照组	100	1.32 ± 0.27	3.07 ± 0.88	165.41 ± 50.33
<i>t</i>		13.277	6.751	2.440
<i>P</i>		<0.001	<0.001	0.017

2.2 不同 DS 分期 MM 患者外周血 NLR、血清 β_2 -MG 以及 LDH 水平比较 DS 分期 I、II、III 期患者外周血 NLR、血清 β_2 -MG 以及 LDH 水平比较,差异均有统计学意义 ($P < 0.05$)。进一步两两比较显示,不同 DS 分期患者外周血 NLR、血清 β_2 -MG、LDH 水

平: I 期 < II 期 < III 期,差异均有统计学意义 ($P < 0.05$)。见表 2。

表 2 不同 DS 分期 MM 患者外周血 NLR、血清 β_2 -MG 以及 LDH 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

DS 分期	<i>n</i>	外周血 NLR	血清 β_2 -MG (mg/L)	血清 LDH (U/L)
I 期	45	1.37 ± 0.34	3.37 ± 0.57	176.05 ± 26.25
II 期	123	2.31 ± 0.33 ^a	4.59 ± 1.07 ^a	189.15 ± 31.17 ^a
III 期	65	3.26 ± 0.28 ^{ab}	5.59 ± 1.05 ^{ab}	225.46 ± 36.53 ^{ab}
<i>F</i>		693.515	113.040	51.460
<i>P</i>		<0.001	<0.001	<0.001

注:与 I 期比较,^a $P < 0.05$,与 II 期比较,^b $P < 0.05$ 。

2.3 NLR 水平与 MM 患者免疫表型及细胞遗传学的关系分析 MM 组中 233 例患者外周血 NLR 中位值为 1.96,以 NLR 中位水平作为分组标准,将 233 例 MM 患者分为高 NLR 组 ($n = 72$) 与低 NLR 组 ($n = 161$)。比较发现,高 NLR 组患者 CD56、TP53、RB-1 以及复杂核型检出率均高于低 NLR 组,差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。见表 3。

2.4 血清 β_2 -MG 水平与 MM 患者免疫表型及细胞遗传学的关系分析 MM 组患者血清 β_2 -MG 中位水平为 3.94 mg/L,以此作为分界点,将 233 例 MM 患者分为 β_2 -MG 高水平组 ($n = 55$) 与 β_2 -MG 低水平组 ($n = 178$)。比较发现, β_2 -MG 高水平组 TP53、RB-1 以及复杂核型检出率均高于 β_2 -MG 低水平组,差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。见表 4。

表 3 NLR 水平与 MM 患者免疫表型及细胞遗传学的关系分析 [n (%)]

组别	<i>n</i>	免疫表型异常			细胞遗传学异常				染色体核型	
		CD56	CD117	CD200	IgH	TP53	RB-1	1q	常规核型	复杂核型
高 NLR 组	72	47(65.28)	17(23.61)	26(36.11)	33(45.83)	51(70.83)	44(61.11)	34(47.22)	51(70.83)	21(29.17)
低 NLR 组	161	45(27.95)	25(15.53)	54(33.54)	59(36.65)	31(19.25)	27(16.77)	55(34.16)	147(91.30)	14(8.70)
χ^2		29.011	2.200	0.146	2.574	58.032	45.169	3.595		16.333
<i>P</i>		<0.001	0.138	0.703	0.109	<0.001	<0.001	0.058		<0.001

表 4 血清 β_2 -MG 水平与 MM 患者免疫表型及细胞遗传学的关系分析 [n (%)]

组别	<i>n</i>	免疫表型异常			细胞遗传学异常				染色体核型	
		CD56	CD117	CD200	IgH	TP53	RB-1	1q	常规核型	复杂核型
β_2 -MG 高水平	55	24(43.64)	11(20.00)	24(43.64)	17(30.91)	34(61.82)	31(56.36)	24(4.64)	30(54.55)	25(45.45)
β_2 -MG 低水平	178	68(38.20)	31(17.42)	56(31.46)	72(40.45)	48(26.97)	40(22.47)	65(36.52)	168(94.38)	10(5.62)
χ^2		0.519	0.190	2.763	1.620	22.377	6.832	0.902		53.236
<i>P</i>		0.471	0.663	0.096	0.203	<0.001	0.009	0.342		<0.001

2.5 血清 LDH 水平与 MM 患者免疫表型及细胞遗传学的关系分析 233 例 MM 患者血清 LDH 中位水平为 196.69 U/L, 以此作为分组标准, 将其分为血清 LDH 高水平组 ($n=89$) 与 LDH 低水平组 ($n=144$), 比较发现, LDH 高水平组 CD56、TP53、RB-1 以及复杂核型检出率均高于 LDH 低水平组, 差异有统计学意义 ($P<0.05$)。见表 5。

2.6 外周血 NLR、 β_2 -MG 以及 LDH 水平与 MM 患者预后的关系 随访 3 年, 绘制生存曲线发现, 高 NLR 组 MM 患者中位生存时间为 13 个月, 低 NLR 组 MM 患者中位生存时间为 24 个月, 两组生存曲线比较差异有统计学意义 ($\text{Log-rank } \chi^2=9.577, P<0.05$), 见图 1。 β_2 -MG 高水平组 MM 患者中位生存时间为 16 个月, β_2 -MG 低水平组 MM 患者中位生存时间为 20 个月, 两组生存曲线比较, 差异有统计学意义 ($\text{Log-rank } \chi^2=10.156, P<0.05$), 见图 2。LDH

高水平组 MM 患者中位生存时间为 22 个月, LDH 低水平组 MM 患者中位生存时间为 21 个月, 两组生存曲线比较差异有统计意义 ($\text{Log-rank } \chi^2=4.177, P=0.041$), 见图 3。

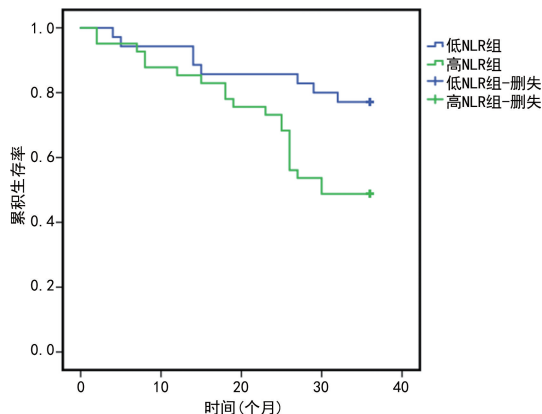


图 1 不同 NLR 水平 MM 患者生存曲线

表 5 血清 LDH 水平与 MM 患者细胞表型及细胞遗传学的关系分析 [$n(\%)$]

组别	n	免疫表型异常			细胞遗传学异常				染色体核型	
		CD56	CD117	CD200	IgH	TP53	RB-1	1q	常规核型	复杂核型
LDH 高水平组	89	58(65.17)	21(23.60)	35(39.33)	34(38.20)	55(61.80)	44(49.44)	38(42.70)	64(70.91)	24(26.97)
LDH 低水平组	144	34(23.61)	21(14.58)	45(31.25)	55(38.19)	27(18.75)	27(18.75)	51(35.42)	134(93.06)	10(6.94)
χ^2		39.756	3.023	1.591	0.160	44.691	24.450	1.235		19.267
P		0.001	0.082	0.207	0.994	<0.001	<0.001	0.266		<0.001

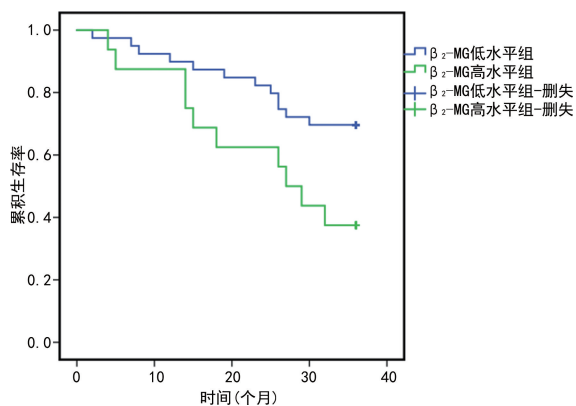


图 2 不同 β_2 -MG 水平 MM 患者生存曲线

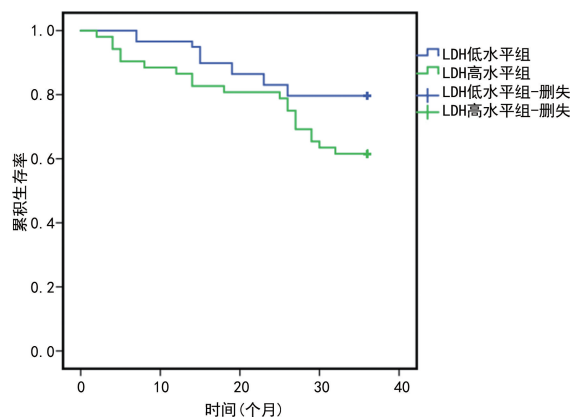


图 3 不同 LDH 水平 MM 患者生存曲线

3 讨论

MM 是一种生物异质性强的血液系统恶性疾病, 虽近年来, 免疫调节剂、蛋白酶体抑制剂等新药物的使用大幅度提高了 MM 的生存率, 但 MM 病死率依旧较高, 借助可靠的指标有效预测 MM 预后, 在指导临床治疗工作中具有重要价值。

随着 FISH、GEP 等技术的不断发展, 细胞遗传学与 MM 之间的关系已逐步明了, 细胞遗传学也被证实为影响 MM 患者预后的重要因素^[10]。有学者研究发现, MM 患者常伴有一个或多个细胞遗传学异常, 其中 1q、IgH、RB-1 以及 TP53 阳性等被证实为高危遗传学异常, 是影响患者预后的独立危险因素^[11]。但细胞遗传学检查对检测条件要求高, 检测费用高, 在临床中并不适用。血生化指标的检测具有取材方便、步骤简单的优势, 是许多疾病诊断、病情及预后判断的常用辅助手段。

本研究以外周血 NLR 及血清 β_2 -MG、LDH 作为研究指标。其中 NLR 是反映机体免疫炎症状态的敏感指标, 而肿瘤的发生及发展与机体免疫剂功效间关系密切。淋巴细胞及中性粒细胞是机体免疫系统中重要的组成部分^[12]。有研究表明, 实体肿瘤中 NLR 值异常上升一般预示着预后不良。孙磊^[13]研究

发现, $NLR > 2.61$ 是影响 MM 患者预后的独立危险因素。血清 β_2 -MG 是一种单链多肽低分子蛋白, 是组织相容性抗原 I, 在正常生理条件下, β_2 -MG 进入血液循环后以非蛋白结合状态存在, 经肾小球基底膜过滤后可被肾小管重吸收, 进一步被降解, 其血清水平维持稳定。但当机体发生恶性病变时, 血清 β_2 -MG 水平将异常升高, 这与恶性肿瘤异常增生, 导致细胞被大量破坏, 促进 β_2 -MG 释放, 并且肿瘤自身也合成大量 β_2 -MG 等因素有关。张蕴玉等^[14] 研究表明, β_2 -MG 在预测 MM 患者近期疗效中的灵敏度及特异度分别为 89.3% 与 73.6%, 曲线下面积为 0.865, 提示血清 β_2 -MG 在反映 MM 疗效中的价值较高。LDH 广泛分布于人体心、肝、肾等多种器官, 是反映细胞代谢状态的敏感指标, 有研究表明, 恶性肿瘤细胞内基因失调将增加 LDH 的合成及释放, 进而导致血清中 LDH 水平上升^[15], 故 LDH 在反映恶性肿瘤病情及预后中也具有一定价值。

本研究发现, 与对照组相比, MM 组患者外周血 NLR、血清 β_2 -MG 及 LDH 水平均异常升高, 且随着 DS 分期的增加, MM 组患者外周血 NLR、血清 β_2 -MG 以及 LDH 水平均随之上升。这说明外周血 NLR、血清 β_2 -MG 以及 LDH 水平在反映 MM 患者病情中具有一定价值。根据 MM 组患者外周血 NLR、血清 β_2 -MG 及 LDH 中位水平, 将其依次划分为高、低水平的各个亚组。在检测各亚组细胞遗传学以及免疫表型中发现, 高 NLR 组患者 CD56、TP53、RB-1 以及复杂核型检出率均显著高于低 NLR 组 ($P < 0.05$); β_2 -MG 高水平组 TP53、RB-1 以及复杂核型检出率显著高于 β_2 -MG 低水平组 ($P < 0.05$); LDH 高水平组 CD56、TP53、RB-1 以及复杂核型检出率均显著高于 LDH 低水平组 ($P < 0.05$); 提示 MM 患者外周血 NLR、 β_2 -MG 以及 LDH 水平越高, 其细胞遗传学及免疫表型异常发生率越高。受限于研究设计及条件, 本研究并未对其中的原因进行探讨。此外, 本研究进行了为期 3 年的随访, 绘制生存曲线发现, 高 NLR、 β_2 -MG 高水平组以及 LDH 高水平组生存时间均明显短于各低水平亚组, 提示外周血 NLR、 β_2 -MG 以及 LDH 水平在预测 MM 患者预后中具有一定的价值。

综上所述, MM 患者外周血 NLR、 β_2 -MG 以及 LDH 水平越高, 其发生细胞遗传学及免疫表型异常的概率越大, 生存时间也越短, 提示外周血 NLR、 β_2 -MG 以及 LDH 水平在反映 MM 患者病情及预后中具有一定的价值。

参考文献

[1] CORRE J, MUNSHI N C, AVET-LOISEAU H. Risk

factors in multiple myeloma: is it time for a revision[J]. Blood, 2021, 137(1): 16-19.

- [2] DURER C, DURER S, LEE S, et al. Treatment of relapsed multiple myeloma: Evidence-based recommendations [J]. Blood Rev, 2020, 39(10): 1006-1013.
- [3] 贾亚静, 刘辉, 王立茹, 等. 达雷妥尤单抗在复发难治性多发性骨髓瘤的应用[J]. 中华内科杂志, 2020, 59(5): 347-352.
- [4] 中国抗癌协会血液肿瘤专业委员会, 中华医学会血液学分会白血病淋巴瘤学组. 多发性骨髓瘤遗传学检测专家共识[J]. 中华医学遗传学杂志, 2019, 36(2): 99-102.
- [5] FANG T, WANG Y, YIN X, et al. Diagnostic sensitivity of NLR and PLR in early diagnosis of gastric cancer[J]. J Immunol Res, 2020, 12(8): 914-920.
- [6] JU M, BI J, WEI Q, et al. Pan-cancer analysis of NLRP3 inflammasome with potential implications in prognosis and immunotherapy in human cancer[J]. Brief Bioinform, 2021, 22(4): 345-346.
- [7] 雷飞, 倪菁, 范晶, 等. CEA、CA125、CA-50、 β_2 -MG 对腺腺粘液表皮样癌的诊断价值分析[J]. 现代生物医学进展, 2018, 18(18): 3480-3484.
- [8] 孙泽林, 戚素银, 戚晓渊, 等. LDH 与 α -HBDH 在恶性肿瘤诊断中的临床价值研究[J]. 中国煤炭工业医学杂志, 2017, 20(1): 1-4.
- [9] 高晓云, 马艳萍, 晁瑶, 等. IgD 型多发性骨髓瘤患者临床特征及生存分析[J]. 中国实验血液学杂志, 2021, 29(2): 547-552.
- [10] 陈文萃, 李婷. 多发性骨髓瘤的诊断和治疗进展[J]. 肾脏病与透析肾移植杂志, 2019, 28(1): 78-82.
- [11] 李燕, 杨涛, 李静, 等. 细胞肿瘤高危遗传学异常在多发性骨髓瘤危险度分层中的应用[J]. 中国老年学杂志, 2015, (14): 3843-3845.
- [12] ZHANG X, DUAN J, WEN Z, et al. Are the derived indexes of peripheral whole blood cell counts (NLR, PLR, LMR/MLR) clinically significant prognostic biomarkers in multiple myeloma: a systematic review and meta-analysis[J]. Front Oncol, 2021, 23(11): 766-771.
- [13] 孙磊. 多发性骨髓瘤患者中性粒细胞与淋巴细胞比值与预后的关系[D]. 合肥: 安徽医科大学, 2016.
- [14] 张蕴玉, 彭静, 宋志刚, 等. 胱抑素 C 与 β_2 -微球蛋白在多发性骨髓瘤病情及近期疗效评估中的应用[J]. 国际肿瘤学杂志, 2019, 46(10): 590-594.
- [15] VARMA G, SETH P, COUTINHO DE SOUZA P, et al. Visualizing the effects of lactate dehydrogenase (LDH) inhibition and LDH-A genetic ablation in breast and lung cancer with hyperpolarized pyruvate NMR[J]. NMR Biomed, 2021, 34(8): 4560-4566.

(收稿日期: 2021-10-09 修回日期: 2022-03-11)