

• 论 著 •

基于 LASSO 回归的多发性骨髓瘤诊断模型的建立*

万泽民¹, 赵 婕², 陈炜烨¹, 吴晓宾¹, 王云秀¹, 柯培锋¹, 黄宪章^{1△}

1. 广东省中医院检验医学部, 广东广州 510000; 2. 广东省深圳市宝安区中心血站检验科, 广东深圳 518100

摘 要: **目的** 利用常见的实验室指标构建多发性骨髓瘤(MM)的诊断模型,以提高现有检验指标的诊断效能。**方法** 回顾性分析 2015 年 1 月至 2022 年 1 月在广东省中医院确诊的 MM 患者 96 例(病例组),随机选取 85 例健康体检者作为对照组。常见相关实验室指标 17 个:血清免疫球蛋白 M(IgM)、血清免疫球蛋白 G(IgG)、血清免疫球蛋白 A(IgA)、血清 β_2 -微球蛋白(β_2 -MG)、校正血清钙、血清清蛋白(ALB)、血清球蛋白(GLB)、清蛋白与球蛋白比值(A/G)、血清碱性磷酸酶(ALP)、血清肌酐(Cr)、白细胞计数(WBC)、中性粒细胞计数(NEUT)、淋巴细胞计数(LYMT)、中性粒细胞计数与淋巴细胞计数比值(NLR)、红细胞计数(RBC)、血红蛋白(Hb)、血小板计数(PLT)。对病例组和对照组两组的 17 个检验指标数据进行统计分析,通过 LASSO 回归算法筛选出系数不为 0 的检验指标,再进行 Logistic 回归分析以及受试者工作特征(ROC)曲线分析。**结果** 通过 LASSO 回归,筛选出系数不为 0 的指标 4 个,分别为 IgM、NLR、Hb 和 ALB。再对这 4 个指标进行二元多因素 Logistic 分析,结果显示回归模型为 $Y = 18.008 - 4.329\text{IgM} + 1.374\text{NLR} - 0.067\text{Hb} - 0.240\text{ALB}$ 。该回归模型曲线下面积为 0.987,灵敏度为 96.9%,特异度为 95.3%。**结论** 该诊断模型对 MM 的诊断具有重要价值。

关键词: 多发性骨髓瘤; 检验指标; LASSO 回归; 诊断模型

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2022.24.010

中图法分类号:R446.11

文章编号:1673-4130(2022)24-2987-05

文献标志码:A

Construction of multiple myeloma diagnostic model based on LASSO regression*

WAN Zemin¹, ZHAO Jie², CHEN Weiye¹, WU Xiaobin¹, WANG Yunxiu¹,
KE Peifeng¹, HUANG Xianzhang^{1△}

1. Department of Laboratory Medicine, Guangdong Provincial Hospital of Traditional Chinese Medicine, Guangzhou, Guangdong 510000, China; 2. Department of Clinical Laboratory, Bao'an District Central Blood Station, Shenzhen, Guangdong 518100, China

Abstract: **Objective** To construct a diagnostic model of multiple myeloma(MM) by using the common laboratory indicators so as to improve the diagnostic efficiency of existing detection indicators. **Methods** Ninety-six cases of MM definitely diagnosed in this hospital from January 2015 to January 2022 (case group) were retrospectively analyzed, and 85 healthy subjects undergoing physical examination were randomly selected as the control group. Seventeen common laboratory indicators were as follows serum immunoglobulin M (IgM), serum immunoglobulin G (IgG), serum immunoglobulin A (IgA), serum β_2 -microglobulin (β_2 -MG), corrected serum calcium, serum albumin (ALB), serum globulin (GLB), albumin to globulin ratio (A/G), serum alkaline phosphatase (ALP), serum creatinine (Cr), white blood cell count (WBC), neutrophil count (NEUT), lymphocyte count (LYMT), neutrophil count to lymphocyte count (NLR), red blood cell count (RBC), hemoglobin (Hb) and platelet count (PLT). The data of these 17 test indexes in the case group and control group were statistically analyzed. The detection indexes whose coefficient was not 0 were screened by LASSO regression algorithm, and then the Logistic regression analysis and the receiver operating characteristic(ROC) curve analysis were performed. **Results** Four indexes whose coefficient was not 0 were screened out by the LASSO regression, which were IgM, NLR, Hb and ALB. Then these 4 indexes conducted the binary multivariate Logistic analysis and the results showed that the regression model was $Y = 18.008 - 4.329\text{IgM} + 1.374\text{NLR} - 0.067\text{Hb} - 0.240\text{ALB}$. The area under the curve of this regression model was 0.987, the sensitivity was 96.9% and the specificity was 95.3%. **Conclusion** This diagnostic model is of great value in the diagnosis of

* 基金项目:广东省中医院中医药科学技术研究专项(YN2020QN13)。

作者简介:万泽民,男,副主任技师,主要从事临床生化免疫检验及质量控制工作。△ 通信作者, E-mail:huangxz020@gzucm.edu.cn。

MM.

Key words: multiple myeloma; detection index; LASSO regression; diagnostic model

多发性骨髓瘤(MM)是一种恶性浆细胞增生性疾病^[1]。典型的 MM 症状有血钙增高、肾功能受损、贫血、溶骨性破坏,以及由于骨髓中单克隆浆细胞的积聚及 M 蛋白血症导致的反复感染^[2]。有研究表明,MM 患者从第一个症状出现到寻求医疗帮助的时间是 1~7 个月,而从寻求医疗帮助到诊断为 MM 所需时间是 2 周至 17 个月。由于靶器官受影响的先后顺序和轻重程度都有所不同,临床症状多为复杂表现且不特异,患者初诊就诊科室常为临床症状相对应科室^[3],这一定程度导致误诊、漏诊。MM 好发于老年人^[4],且目前仍无法治愈^[5],及时诊断对后续的治疗以及改善患者的生活质量至关重要。在目前的诊断标准中,骨髓穿刺是重要手段,但骨髓活检是一种痛苦的出血性的介入手术,会引起患者极大的焦虑^[6],且结果判读带有一定的主观性,取材也对结果有极大的影响。张凯旋等^[7]的研究显示,血红蛋白(Hb)、血小板计数(PLT)、血清肌酐(Cr)、 β_2 -微球蛋白(β_2 -MG)、血钙与 MM 的预后相关。刘莹莹等^[8]的研究显示,Hb、血清球蛋白(GLB)、血免疫球蛋白和校正血清钙是 MM 患者肾脏损害的独立危险因素。ZENG 等^[9]指出,较高的中性粒细胞计数与淋巴细胞计数比值(NLR)与较短的总生存期以及无进展生存期有关,提示预后不良。因此从众多的无创性检验项目中找出与 MM 相关性高的指标,构建 MM 诊断模型,为临床 MM 的诊疗提供依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料 回顾性分析 2015 年至 2022 年 1 月在广东省中医院初诊确诊的 MM 患者 96 例(病例组),其中男 55 例、女 41 例,年龄 45~87 岁、平均(63.40±9.99)岁。随机抽取健康体检人群 85 例(对照组),其中男 40 例、女 45 例,年龄 46~82 岁、平均(60.74±9.06)岁。两组年龄和性别差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。MM 患者纳入标准:(1)符合文献[10]的诊断标准;(2)患者临床资料完整。MM 患者排除标准:已经接受化疗的患者。

1.2 方法

1.2.1 特定蛋白分析组合 采用西门子 BN ProSpec[®]全自动蛋白分析仪检测所有研究对象血清免疫球蛋白 M(IgM)、血清免疫球蛋白 G(IgG)、血清免疫球蛋白 A(IgA)、血清 β_2 -MG,检测方法为免疫散射比浊法,所用试剂为西门子配套试剂。

1.2.2 血清生化指标 采用罗氏 Cobas c502 以及 Cobas c702 检测校正血清钙、血清清蛋白(ALB)、血清 GLB、清蛋白与球蛋白比值(A/G)、血清碱性磷酸酶(ALP)、血清 Cr,所用试剂为罗氏配套试剂。校正血清钙(mmol/L)=血清总钙(mmol/L)-0.025×血

清清蛋白水平(g/L)+1.0(mmol/L)。

1.2.3 全血细胞计数 采用迈瑞 CAL-8000 全血分析仪 BC6800 检测白细胞计数(WBC)、中性粒细胞计数(NEUT)、淋巴细胞计数(LYMT)、NLR、红细胞计数(RBC)、Hb、PLT。

1.3 统计学处理 运用 SPSS25.0 软件以及 R-4.1.2 软件对数据进行分析。符合正态分布的计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示;两组间比较采用 t 检验;不符合正态分布的数据用 $M(IQR)$ 表示,两组间比较采用非参数秩和检验;计数资料采用例数、百分率表示,两组间比较采用 χ^2 检验。比较病例组和对照组基本血液检查指标的差异,将差异有统计学意义的指标纳入 LASSO 回归分析,以是否患 MM 为结局变量,通过交叉验证选择距离最小均方误差(Mean-Squared-Error)一个标准误所对应的正则化参数 λ 作为最合适的 λ ,选择具有非 0 系数的指标进行二元多因素 Logistic 回归分析以及受试者工作特征(ROC)曲线分析,最后绘制 Nomogram 图,将 Logistic 回归的结果进行可视化呈现。

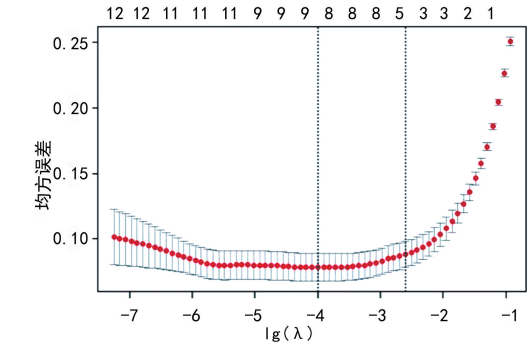
2 结果

2.1 两组 17 项指标水平比较 结果显示,IgM、IgA、 β_2 -MG、校正血清钙、ALB、GLB、A/G、Cr、NEUT、LYMT、NLR、RBC、Hb 和 PLT 水平在两组间比较差异均有统计学意义($P<0.05$),见表 1。

表 1 基本血液学检查项目的比较[M(IQR)]

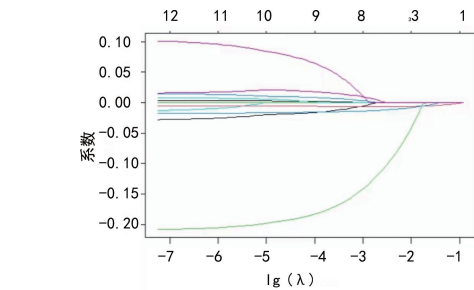
指标	病例组 (n=96)	对照组 (n=85)	U	P
IgM(g/L)	0.195(0.150)	0.878(0.592)	9.786	<0.001
IgG(g/L)	15.950(46.953)	12.900(3.500)	0.668	0.504
IgA(g/L)	0.375(2.525)	2.590(1.430)	5.530	<0.001
β_2 -MG(mg/L)	6.230(8.333)	1.810(0.415)	11.056	<0.001
校正血清钙(mmol/L)	2.416(0.448)	2.295(0.112)	5.181	<0.001
ALB(g/L)	33.100(9.875)	44.000(3.600)	9.508	<0.001
GLB(g/L)	53.350(42.700)	30.600(5.350)	5.077	<0.001
A/G	0.645(0.957)	1.401(0.301)	6.117	<0.001
ALP(U/L)	75.000(36.500)	76.000(28.000)	1.173	0.241
Cr(μ mol/L)	107.000(125.700)	71.000(23.000)	6.324	<0.001
WBC($\times 10^9$ /L)	5.925(2.760)	5.870(1.855)	0.294	0.769
NEUT($\times 10^9$ /L)	3.680(2.190)	3.210(1.170)	2.331	0.020
LYMT($\times 10^9$ /L)	1.670(0.953)	1.950(0.860)	3.572	0.001
NLR	2.175(1.980)	1.573(0.779)	4.048	<0.001
RBC($\times 10^{12}$ /L)	2.790(1.395)	4.640(0.610)	10.290	<0.001
Hb(g/L)	83.000(37.250)	145.000(17.500)	10.486	<0.001
PLT($\times 10^9$ /L)	191.000(111.750)	235.000(65.500)	4.000	<0.001

2.2 LASSO 回归筛选结果 通过交叉验证, $\lambda = 0.074$ 时,使用 LASSO 回归算法从以上 14 项差异有统计学意义的检验指标中筛选出具有非 0 系数的 MM 相关指标为 IgM、ALB、Hb、NLR,对应系数分别为 -0.110 、 -0.012 、 -0.007 、 0.002 。见图 1、2。



注:通过交叉验证,筛选出最佳正则化参数 λ 为 0.074。

图 1 展示交叉验证过程正则化参数 λ 的筛选过程



注:当 $\lambda = 0.074$ 时,所选择的具有非零系数的变量有 4 个,即 IgM、ALB、Hb、NLR,对应系数分别为 -0.110 、 -0.012 、 -0.007 、 0.002 。

图 2 正则化参数 λ 改变时 14 个检验项目系数的变化

2.3 MM 诊断模型的构建以及诊断价值评估 纳入从 LASSO 回归筛选出的具有非 0 系数的检验指标,构建二元 Logistic 回归方程。结果发现:IgM 对是否患 MM 差异具有统计学意义($OR = 0.013$, $95\%CI: 0.001 \sim 0.207$, $P = 0.002$);NLR 越大患 MM 风险越高($OR = 3.950$, $95\%CI: 1.682 \sim 9.274$, $P = 0.002$);Hb 对是否患 MM 差异具有统计学意义($OR = 0.935$, $95\%CI: 0.900 \sim 0.972$, $P = 0.001$);ALB 对

MM 的影响具有统计学意义($OR = 0.787$, $95\%CI: 0.633 \sim 0.977$, $P = 0.030$)。最终模型为 $Y = 18.008 - 4.329IgM + 1.374NLR - 0.067Hb - 0.240ALB$ 。Hosmer-Lemeshow 检验中, $P = 0.180$,说明本模型拟合效果良好。

诊断模型诊断 MM 的 AUC 为 0.987 , $95\%CI: 0.973 \sim 1.000$,灵敏度为 96.9% ,特异度为 95.3% ,cut-off 值为 -0.605 。诊断模型中的 4 个指标 NLR、IgM、ALB 和 Hb 的诊断效能见图 3、4 和表 2。图 5 是根据本诊断模型构建的 nomogram 图,能较为直观地评估患者罹患 MM 的风险。

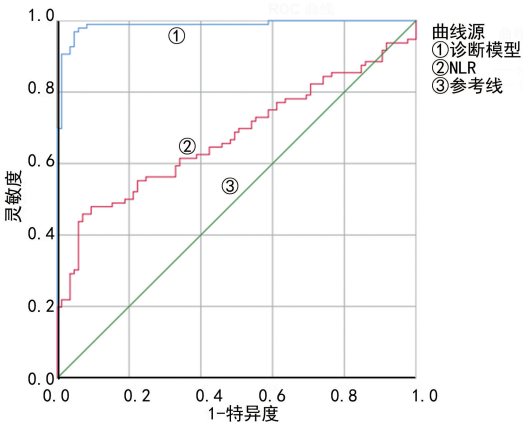


图 3 诊断模型和 NLR 诊断 MM 的 ROC 曲线

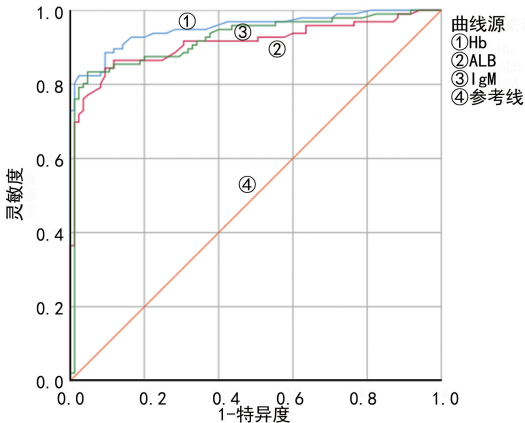
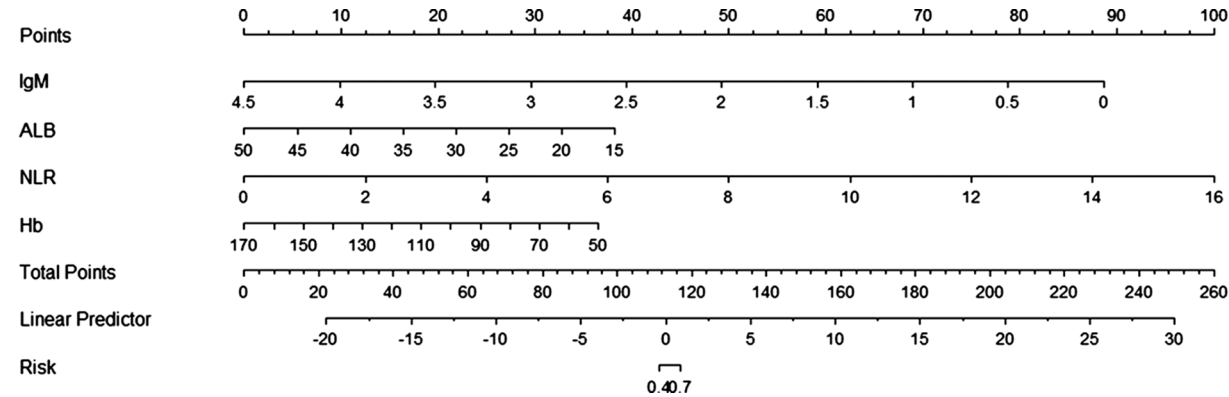


图 4 Hb、ALB 和 IgM 诊断 MM 的 ROC 曲线



注:nomogram 图能针对每例患者,根据每例患者的 IgM、ALB、NLR、Hb 检验结果,计算出患者个人发生 MM 的风险。

图 5 诊断模型的 nomogram 图

表 2 诊断模型与各检测指标诊断 MM 的效能对比					
指标	AUC	cut-off 值	AUC 的 95%CI	灵敏度 (%)	特异度 (%)
诊断模型	0.987	—0.605	0.973~1.000	96.9	95.3
NLR	0.675	2.448	0.596~0.753	45.8	92.9
IgM	0.922	0.450 g/L	0.879~0.964	83.3	95.3
ALB	0.910	39.900 g/L	0.864~0.955	84.4	90.6
Hb	0.952	114.500 g/L	0.922~0.982	82.3	97.6

注:诊断模型和 NLR 值高于 cut-off 值判定为阳性;Hb、ALB、IgM 以上的检测值低于 cut-off 值判定为阳性。

3 讨 论

MM 是第二常见的血液恶性肿瘤,其引起的肾损伤、感染等并发症仍然是导致患者死亡的常见原因^[11]。尽管 2014 年以来,更多有效以及毒性小的治疗药物相继出现^[12],新型药物治疗如蛋白酶抑制剂、单克隆抗体以及自体造血干细胞移植对延长 MM 患者的无进展生存期以及总生存期有显著效果^[2],但 MM 目前仍无法治愈。MM 的临床表现个体差异较大,存在广泛异质性^[13],早期诊断、规范评估、积极治疗对于 MM 患者有重要意义^[14]。本文构建的 MM 诊断模型灵敏度、特异度都较高,为临床提供一种及时识别可疑 MM 的方法,为诊断提供一定参考。

这些指标的检测简便易获得,在基层医院也能得到良好开展,相比有创的骨髓穿刺,本研究建立的 MM 诊断模型实用性强,易于被患者接受,减少患者身体以及心理负担,避免不必要的骨髓穿刺。IgM、NLR、Hb 和 ALB 这 4 个指标在常规体检检验项目中也都基本囊括,临床医生可针对老年群体,结合相关的临床表现以及其他检测项目,对有罹患 MM 风险的老年体检人群进行早期发现。

本文处理数据的核心方法是 LASSO 回归算法,其适用于处理高维数据或大量数据,可筛选与研究目的相关的特征性指变量^[15]。运用 LASSO 回归分析对 17 个相关实验室指标进行筛选,最终得到 4 个特征性指标,具有一定的科学性以及客观性。

MM 患者的长期生存,与其免疫抑制减弱有关,骨髓源性抑制细胞(MDSC)能抑制 T 细胞的功能,MDSC 由中性粒细胞和未成熟髓细胞组成,外周血中性粒细胞计数与淋巴细胞计数,即 NLR 能反映其功能,NLR 曾被报道为实体肿瘤以及血液相关肿瘤的独立预后标志物,NLR≥2 与预后不良相关^[16]。本研究中 NLR 是 MM 发生的促进因素,与先前的研究基本符合。

在大多数 MM 患者中,贫血表现为 Hb 水平在 80~100 g/L,而约 10%的 MM 患者 Hb 水平低于 80 g/L^[17]。恶性浆细胞高表达凋亡受体导致未成熟红细胞凋亡以及 TGF-β 等肿瘤因子损害造血,造成 MM 患者贫血。

从图 5 的 nomogram 图中能看到,Hb 水平的降低,会增加最终得分,提高患者患病风险,Hb 水平降低是 MM 的一个促进因素。

本研究也存在不足之处:纳入的样本量有限,因此未设立模型验证组。未来将增大样本量,纳入不同地区不同人群的数据进行分析,并进一步对该诊断模型的诊断效能进行验证。

参考文献

[1] 俞玲. 多发性骨髓瘤患者肾损伤预测模型的构建[J]. 广东医学,2021,42(7):802-805.

[2] CHEN Y,TAO S,ZHENG X,et al. Research progress on treatment of extramedullary multiple myeloma[J]. Hematology,2021,26(1):985-994.

[3] 刘志伟,李晓婷,逢婷,等. 常规检验项目在多发性骨髓瘤诊断中的临床价值[J]. 临床血液学杂志,2021,34(1):48-52.

[4] 张凯旋,蒋端凤,李晓聃,等. 157 例多发性骨髓瘤患者预后因素分析及分期评价[J]. 实用医学杂志,2019,35(14):2238-2242.

[5] JIA Y,ZHOU J,TAN T K,et al. Super Enhancer-mediated upregulation of hjurp promotes growth and survival of t(4;14)-positive multiple myeloma[J]. Cancer Res,2022,82(3):406-418.

[6] GÖÇER M,KURTOĞLU E. Comparison of bone marrow involvement with bone marrow biopsy and PET-CT and evaluation of any effects on survival in patients diagnosed with hodgkin and non-hodgkin lymphoma[J]. Indian J Hematol Blood Transfus,2021,37(1):52-59.

[7] 张凯旋,蒋端凤,李晓聃,等. 157 例多发性骨髓瘤患者预后因素分析及分期评价[J]. 实用医学杂志,2019,35(14):2238-2242.

[8] 刘莹莹,崔莉,卜泉东,等. 多发性骨髓瘤患者肾损害预测模型的建立与验证[J]. 精准医学杂志,2021,36(6):544-549.

[9] ZENG Q,LIU Z,LI Q,et al. Prognostic value of neutrophil to lymphocyte ratio and clinicopathological characteristics for multiple myeloma[J]. Medicine,2018,97(41):e12678.

[10] 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:2020 年修订[J]. 中华内科杂志,2020,59(5):341-346.

[11] BAN C,YANG F,WEI M,et al. Integrative Analysis of gene expression through one-class logistic regression machine learning identifies stemness features in multiple myeloma[J]. Front Genet,2021,12:666561.

[12] WARNNISSORN N,TREETIPSATIT J,LIMVORAPITAK W. The cut-offs for kappa/lambda ratio in bone marrow immunohistochemistry for the diagnosis of multiple myeloma[J]. Hematology (Luxembourg),2020,25(1):292-298.

[13] HU X,WU C,COWAN J M,et al. Out-(下转第 2995 页)

化应激损伤达到促进肾功能恢复、改善微血管病变的目的,且安全、可靠。需说明的是,本研究未做远期随访,关于羟苯磺酸钙联合基础治疗方案的远期效果仍需临床多中心选取病例进行随访研究。

参考文献

[1] 李昌艳,刘娟,顾芳,等. 2 型糖尿病患者进展为早期糖尿病肾脏病的影响因素分析[J]. 中国全科医学,2020,23(26):3291-3296.

[2] EL-HORANY H E, ABD-ELLATIF R N, WATANY M, et al. NLRP3 expression and urinary HSP72 in relation to biomarkers of inflammation and oxidative stress in diabetic nephropathy patients[J]. IUBMB Life, 2017, 69(8): 623-630.

[3] 余洋,黄仲义. 羟苯磺酸钙治疗糖尿病微血管并发症的机制及临床获益[J]. 中国新药与临床杂志,2021,40(12): 811-815.

[4] 季拓,蒋政干,王祺,等. 膀胱尿路上皮癌组织中 CIAP-IN1、Fibulin-3 的表达变化及意义[J]. 山东医药,2020,60(19):64-67.

[5] 卫兵艳,尚小森,冯涛,等. GDF-15 对急性心肌梗死小鼠心脏血管新生及心功能的影响[J]. 山西医科大学学报,2020,51(2):134-140.

[6] 中华医学会糖尿病学分会微血管并发症学组. 糖尿病肾病防治专家共识:2014 年版[J]. 中华糖尿病杂志,2014,6(11):792-801.

[7] 中华中医药学会肾病分会. 糖尿病肾病诊断、辨证分型及疗效评定标准:试行方案[J]. 上海中医药杂志,2007,41(7):7-8.

[8] SU W Y, LI Y, CHEN X, et al. Ginsenoside Rh1 improves type 2 diabetic nephropathy through AMPK/PI3K/Akt-mediated inflammation and apoptosis signaling pathway [J]. Am J Chin Med, 2021, 49(5): 1215-1233.

[9] 郭正勇,赵观进,张宇,等. 羟苯磺酸钙联合氯沙坦钾片治疗早期糖尿病肾病的临床研究[J]. 实用医学杂志,2020,36(1):94-97.

[10] WANG Y, HE Z, YANG Q, et al. XBP1 inhibits mesangial cell apoptosis in response to oxidative stress via the PTEN/AKT pathway in diabetic nephropathy[J]. FEBS Open Bio, 2019, 9(7): 1249-1258.

[11] VICTOR P, UMAPATHY D, GEORGE L, et al. Crosstalk

between endoplasmic reticulum stress and oxidative stress in the progression of diabetic nephropathy[J]. Cell Stress Chaperones, 2021, 26(2): 311-321.

[12] LEE E S, LEE M Y, KWON M H, et al. Sarpogrelate hydrochloride ameliorates diabetic nephropathy associated with inhibition of macrophage activity and inflammatory reaction in db/db mice[J]. PLoS One, 2017, 12(6): e0179221.

[13] 蔡莉,孙力,胡菊萍. miR-25-3p 通过靶向 TLR4 抑制糖尿病肾病炎症反应[J]. 中国免疫学杂志,2020,36(20): 2451-2455.

[14] 冯丽洁,李俊. 二甲双胍与有氧运动对 2 型糖尿病大鼠血管氧化应激的影响[J]. 中国比较医学杂志,2019,29(4):58-63.

[15] WU M C, YE W R, ZHENG Y J, et al. Oxamate Enhances the anti-inflammatory and insulin-sensitizing effects of metformin in diabetic mice[J]. Pharmacology, 2017, 100(5/6): 218-228.

[16] 周懿君,邵兴华,李舒,等. 羟苯磺酸钙改善糖尿病肾病的微炎症状态和内皮细胞功能[J]. 中国血液净化,2019,18(2):98-103.

[17] 万维琴,段爱华,段爱军. Fibulin-1 在 2 型糖尿病微血管病变患者血清中的表达[J]. 南通大学学报(医学版),2019,39(2):151-153.

[18] 邵义男,路强. 生长分化因子 15 与微血管病变发生机制的研究进展[J]. 医学综述,2019,25(14):2783-2787.

[19] 郭海燕,邢志华,王丽丽,等. 沉默 GDF15 基因表达对高糖诱导的肾小管上皮细胞凋亡和氧化应激的影响[J]. 郑州大学学报(医学版),2020,55(3):368-373.

[20] 黄有桂,刘志明. 2 型糖尿病肾病患者血清 GDF-15 与 hs-CRP、IL-17、Cys-C、mAlb 的相关性[J]. 中国临床研究,2019,32(12):1693-1695.

[21] SIGNORELLI S S, KATSIKI N. Oxidative stress and inflammation: their role in the pathogenesis of peripheral artery disease with or without type 2 diabetes mellitus [J]. Curr Vasc Pharmacol, 2018, 16(6): 547-554.

[22] 何媛,周涛,苏婷,等. 糖尿病视网膜病变的分类、发生机制及治疗进展[J]. 山东医药,2020,60(19):111-115.

[23] 吴雪梅. 羟苯磺酸钙对糖尿病性视网膜病变的疗效影响[J]. 中国卫生检验杂志,2019,29(17):2125-2127.

(收稿日期:2022-04-01 修回日期:2022-10-24)

(上接第 2990 页)

comes of patients with multiple myeloma harboring chromosome 1q gain/amplification in the era of modern therapy[J]. Ann Hematol, 2022, 101(2): 369-378.

[14] 汪洋,沈立松,张冬青. 多发性骨髓瘤及相关疾病的实验室诊断认识[J]. 诊断学理论与实践,2017,16(5):477-483.

[15] 冯巩,张燕,严琴琴,等. 基于 LASSO 回归的非酒精性脂肪性肝病进展性肝纤维化预测模型的构建及分析[J]. 临床肝胆病杂志,2020,36(10):2214-2218.

[16] ROMANO A, PARRINELLO N L, CONSOLI M L, et

al. Neutrophil to lymphocyte ratio (NLR) improves the risk assessment of ISS staging in newly diagnosed MM patients treated upfront with novel agents[J]. Ann Hematol, 2015, 94(11): 1875-1883.

[17] BANASZKIEWICZ M, MAŁYSZKO J, VESOLE D H, et al. New biomarkers of ferric management in multiple myeloma and kidney disease-associated anemia [J]. J Clin Med, 2019, 8(11): 1828.

(收稿日期:2022-03-23 修回日期:2022-10-25)