

· 论 著 ·

多发性骨髓瘤早期发现的实验室研究探讨

寻治铭¹, 许雨璐¹, 王金英¹, 申 曼², 黄仲夏², 李晓阳^{1△}
北京朝阳医院京西院区: 1 检验科; 2. 血液科, 北京 100043

摘要:目的 比较多发性骨髓瘤(MM)患者与健康体检人员的实验室数据差异性,分析 MM 患者的实验室检测数据特点,为健康人群中早期发现 MM 提供依据。**方法** 收集 2017 年 1 月至 2021 年 12 月在该院确诊的 100 例初发 MM 患者(病例组)与同时期 100 例健康体检人员(对照组)的血常规与血清生化检测结果,通过上述指标结果进行比较分析,差异有统计学意义($P < 0.01$)的指标进行二元 Logistic 回归分析,找出对 MM 独立危险因素实验室指标的实验室指标,并通过受试者工作特征(ROC)曲线进行分析其曲线下面积(AUC)特异度和灵敏度,求出阈值。**结果** MM 患者均以骨痛和乏力为常见症状,单因素分析显示,病例组和对照组除碱性磷酸酶(ALP)、乳酸脱氢酶(LDH)、三酰甘油(TG)、中性粒细胞绝对值(NEUT)、单核细胞绝对值(MONO)外,其他差异均有统计学意义($P < 0.01$),二元 Logistic 回归分析得到血红蛋白(Hb)($P < 0.001$),尿酸(UA)($P = 0.028, < 0.05$),高密度脂蛋白(HDL)($P = 0.001, < 0.05$),球蛋白(GLB)($P = 0.004, < 0.05$)为 MM 独立的影响因素,通过 ROC 可以看出 Hb(AUC=0.932,灵敏度为 0.82,特异度为 0.93),HDL(AUC=0.791,灵敏度为 0.65,特异度为 0.80),GLB(AUC=0.723,灵敏度为 0.61,特异度为 0.99)三者预测 MM 上有较高的准确性。**结论** 实验室指标 Hb、GLB、HDL、UA 联合共同分析,对 MM 的早期诊断有重要参考价值。

关键词: 多发性骨髓瘤; 实验室诊断; 二元 Logistic 回归; 早期发现

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2023.01.016 中图法分类号:R733.3

文章编号:1673-4130(2023)01-0084-05 文献标志码:A

Laboratory study on early detection of multiple myeloma

XUN Zhiming¹, XU Yulu¹, WANG Jinying¹, SHEN Man², HUANG Zhongxia², LI Xiaoyang^{1△}

1. Department of Clinical Laboratory; 2. Department of Hematology, Jingxi District of Beijing Chaoyang Hospital, Beijing 100043, China

Abstract: Objective To compare the difference of laboratory data between multiple myeloma (MM) patients and healthy people, and to analyze the characteristics of laboratory test data of MM patients, so as to provide evidence for early detection of MM in healthy people. **Methods** The blood routine and serum biochemical detection results of totally 100 patients with primary MM diagnosed in the hospital from January 2017 to December 2021 (case group) and 100 healthy persons in the same period (control group) were collected and compared. The indicators with significant difference ($P < 0.01$) were screened out for binary Logistic regression analysis, and the laboratory indicators for independent risk factors of MM were found. The specificity and sensitivity were analyzed through the receiver operating characteristic (ROC) curve, and the threshold was calculated. **Results** The common symptoms of MM patients are bone pain and fatigue. Univariate analysis showed that, except for alkaline phosphatase (ALP), lactate dehydrogenase (LDH), triglyceride (TG), neutrophilic granulocyte absolute value (NEUT) and monocyte absolute value (MONO), the differences on the other indexes between the case group and the control group were statistically significant ($P < 0.01$). Binary Logistic regression analysis showed that hemoglobin (Hb) ($P < 0.001$), Uric acid (UA), ($P = 0.028, < 0.05$), high-density lipoprotein (HDL) ($P = 0.001, < 0.05$), globulin (GLB) ($P = 0.004, < 0.05$) were independent influencing factors of MM. According to ROC curve, Hb (AUC=0.932, with sensitivity of 0.82, specificity of 0.93), HDL (AUC=0.791, with sensitivity of 0.65, specificity of 0.80), GLB (AUC=0.723, with sensitivity of 0.61, specificity of 0.99) had relatively high accuracy in predicting MM. **Conclusion** The combined analysis of Hb, GLB, HDL-C and UA has important reference value for the early diagnosis of MM.

Key words: multiple myeloma; laboratory diagnosis; binary Logistic regression; early detection

多发性骨髓瘤(MM)是以骨髓中浆细胞单克隆性增生为主的恶性血液系统肿瘤,好发于 50~70 岁的中老年人群,是仅次于恶性淋巴瘤的常见血液系统恶性肿瘤,并且近些年来发病率呈现增高的趋势^[1],研究表明尽早诊断并治疗更有利于提高总体生存率^[2],但由于 MM 临床症状不典型,发病比较隐匿,易造成误诊、漏诊延误治疗。本文旨在通过比较本院早期初发的 MM 患者与同期健康体检人员的相关指标,为 MM 早诊断提供依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料 收集 2017 年 1 月至 2021 年 12 月在本院血液科确诊的 100 例初发 MM 患者作为病例组,其中男 61 例,女 39 例,中位年龄 66.0 岁,按国际分期体系(ISS)分期:Ⅰ期 15 例,Ⅱ期 38 例,Ⅲ期 47 例,按 DS 分期:Ⅱ期 A 组 22 例,Ⅱ期 B 组 4 例,Ⅲ期 A 组 60 例,Ⅲ期 B 组 14 例。收集同时期 100 例在本院健康体检人员作为对照组,其中男 50 例,女 50 例,中位年龄 64.5 岁。

1.2 仪器与试剂

1.2.1 仪器 贝克曼 AU5800 全自动生化分析仪, Sysmex XE-5000 全自动血液分析仪。

1.2.2 试剂 肌酐(Cr)、尿素氮(BUN)、尿酸(UA)、碱性磷酸酶(ALP)、清蛋白(ALB)、乳酸脱氢酶(LDH)、总胆固醇(TG)、三酰甘油(TC)、血清钙离子(CA)为厂家原装试剂,高密度脂蛋白(HDL)、低密度脂蛋白(LDL)试剂来自北京豪迈生物,全血细胞计数试剂均为厂家原装试剂。

1.3 方法 回顾性分析病例组的临床始发症状,血液生化指标,全血细胞计数指标, M 蛋白固定电泳结果;回顾分析对照组的血液生化和全血细胞计数指标。对两组生化和血常规进行比较统计分析。通过二元 Logistic 回归分析与受试者工作特征(ROC)曲线分析得到对 MM 早期诊断具有独立影响因素的指标。其中血液生化指标为 Cr、BUN、UA、ALP、ALB、球蛋白(GLB)、清蛋白与球蛋白比值(A/G)、LDH、TG、TC、HDL、LDL、CA,全血细胞计数指标为:白细胞(WBC)、中性粒细胞绝对值(NEUT)、淋巴细胞绝对值(LYM)、单核细胞绝对值(MONO)、红细胞(RBC)、血红蛋白(Hb),血小板(PLT)、红细胞压积(HCT)、淋巴单核比率(LMR)。

诊断标准:根据《中国多发性骨髓瘤诊治指南(2020 年修订)》^[3]诊断要求,排除感染性疾病、自身免疫性疾病、肝脏疾病、其他血液系统疾病、实体瘤患者。ISS 国际分期系统标准 Ⅰ期: β_2 -微球蛋白(β_2 -MG) <3.5 mmol/L+血清 ALB ≥ 35 g/L, Ⅱ期: β_2 -MG <3.5 mmol/L 但血清 ALB <35 g/L 或 3.5 mmol/L $\leq\beta_2$ -MG ≤ 5.5 mmol/L, Ⅲ期: β_2 -MG ≥ 5.5 mmol/L。DS 分期标准 Ⅰ期:符合下述 4 项(1)Hb $>$

100 g/L,(2)血清 CA 正常,(3)无骨质破坏,(4)M 成分水平 IgG <50 g/L,IgA <30 g/L,尿轻链 <4 g/24 h, Ⅱ期:既不符合 Ⅰ期又不达 Ⅲ期, Ⅲ期:符合下述一项或一项以上(1)Hb <85 g/L,(2)高钙血症,(3)进展性溶骨病变,(4)M 成分水平 IgG >70 g/L,IgA >50 g/L,尿轻链 >12 g/24 h。

1.4 统计学处理 采用 Epi Data3.1 软件建立数据库,应用 SPSS18.0 软件对数据进行整理、统计分析。计量资料经正态性检验,符合正态分布者,以 $\bar{x}\pm s$ 表示,并用 t 检验进行统计分析,不符合正态分布者,采用秩和检验进行统计分析。多因素相关分析采用二元 Logistic 回归及 ROC 曲线分析,以 $P<0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 MM 蛋白鉴定结果分析 100 例确诊的 MM 患者中,主要为 IgG 型 44 例,IgA 型 30 例,轻链型 22 例,IgD 型 2 例,不分泌型 1 例,双克隆(轻链 κ 和 IgA)型 1 例。见表 1。

表 1 100 例患者血清免疫固定电泳分型结果分析

类型	$\kappa(n)$	$\lambda(n)$	合计(n)	构成比(%)
IgA	16	14	30	30
IgG	28	16	44	44
轻链型	15	7	22	22
IgD	1	1	2	2
不分泌型	—	—	1	1
双克隆型	—	—	1	1
合计	60	38	100	100

注:—表示无数据。

2.2 病例组和对照组实验室检测指标比较 两组在全血细胞计数指标比较:病例组和对照组除 NEUT($H=0.883, P=0.377$)、MONO($H=1.759, P=0.079$)外,其他项目均有统计学意义,其中 RBC($t=15.862, P<0.001$)、Hb($t=15.542, P<0.001$)、HCT($t=15.290, P<0.001$)、LYM($H=4.183, P<0.001$)、L/M($H=4.772, P<0.001$)差异均有统计学意义。两组在血液生化指标比较:除 ALP($H=0.887, P=0.375$)、TG($H=1.004, P=0.315$)、LDH($H=0.424, P=0.672$)外,其他检测指标差异均有统计学意义($P<0.001$)。见表 2。

2.3 通过二元 Logistic 回归分析,筛选 MM 的独立危险因素 根据表 2 筛选出显著性差异的指标($P<0.01$)并同时排除二元 Logistic 回归分析共线性干扰,将贫血指标 Hb,肾功能指标 Cr,血脂指标:TC、HDL-C、LDL-C 与 ALB、GLB、CA 离子进行二元 Logistic 回归分析,Hb、UA、HDL、GLB 为 MM 的独立影响因子,其中 Hb、HDL 与 MM 发病率呈负相关,UA、GLB 与 MM 发病率呈正相关,进而得到此模型

的多元回归方程为 $\text{Logistic} = 14.038 + 0.007 \times \text{UA} + 0.112 \times \text{GLB} - 0.106 \times \text{Hb} - 3.405 \times \text{HDL}$ 。见表 3。

表 2 病例组与对照组实验室检测指标比较 [$M(P_{25} \sim P_{75})$ 或 $\bar{x} \pm s$]

项目(单位)	对照组	病例组	t/H	P
WBC($\times 10^9/L$)	5.60(4.70~6.77)	5.35(4.10~6.40)	2.075 ^b	0.038
RBC($\times 10^{12}/L$)	4.72 \pm 0.48	3.24 \pm 0.81	15.862 ^a	<0.001
Hb(g/L)	142.11 \pm 14.98	98.46 \pm 23.76	15.542 ^a	<0.001
HCT(%)	41.11 \pm 3.76	29.52 \pm 6.58	15.290 ^a	<0.001
PLT($\times 10^9/L$)	225.92 \pm 54.46	196.73 \pm 79.57	3.027 ^a	0.003
NEUT($\times 10^9/L$)	3.24(2.73~3.90)	3.15(2.15~4.03)	0.883 ^b	0.377
LYM($\times 10^9/L$)	1.80(1.52~2.26)	1.48(1.10~1.96)	4.183 ^b	<0.001
MONO($\times 10^9/L$)	0.32(0.23~0.39)	0.34(0.24~0.49)	1.759 ^b	0.079
LMR	6.25(4.51~7.79)	4.08(2.98~5.87)	4.772 ^b	<0.001
BUN(mmol/L)	5.19(4.27~6.53)	6.17(5.08~8.90)	4.208 ^b	<0.001
Cr($\mu\text{mol/L}$)	72.75(61.02~84.37)	84.15(65.85~127.25)	3.473 ^b	<0.001
UA($\mu\text{mol/L}$)	320.90(277.20~376.52)	404.00(303.23~488.57)	4.014 ^b	<0.001
TC(mmol/L)	5.16 \pm 1.06	3.59 \pm 1.11	10.204 ^a	<0.001
TG(mmol/L)	1.30(1.03~1.78)	1.20(0.87~1.80)	1.004 ^b	0.315
HDL(mmol/L)	1.33(1.07~1.63)	0.95(0.78~1.16)	7.116 ^b	<0.001
LDL(mmol/L)	2.77 \pm 0.71	1.93 \pm 0.73	8.298 ^a	<0.001
ALP(U/L)	77.55(64.62~95.10)	78.95(63.53~108.17)	0.887 ^b	0.375
ALB(g/L)	43.36 \pm 2.55	33.51 \pm 7.25	12.813 ^a	<0.001
GLB(g/L)	29.20(27.10~31.35)	44.35(27.40~67.27)	5.461 ^b	<0.001
LDH(U/L)	173.90(153.00~192.87)	169.95(126.52~212.47)	0.424 ^b	0.672
CA(mmol/L)	2.37(2.32~2.44)	2.28(2.16~2.42)	4.049 ^b	0.001
A/G	1.46(1.37~1.60)	0.76(0.41~1.39)	7.043 ^b	<0.001

注：^a 为 t 检验；^b 为秩和检验。

表 3 筛选后的指标对预测 MM 的二元 Logistic 回归分析

项目	B	SE	Wald	df	P	Exp(B)	95% EXP(B) 信赖区间	
							下限	上限
Hb	-0.106	0.021	26.020	1	<0.001	0.900	0.864	0.937
PLT	-0.003	0.005	0.281	1	0.596	0.997	0.988	1.007
LYM	-0.932	0.513	3.306	1	0.069	0.394	0.144	1.075
Cr	-0.003	0.004	0.473	1	0.492	0.997	0.990	1.005
UA	0.007	0.003	4.798	1	0.028	1.007	1.001	1.014
HDL	-3.405	0.986	11.919	1	0.001	0.033	0.005	0.230
LDL	-0.171	0.415	0.170	1	0.680	0.843	0.374	1.900
GLB	0.112	0.039	8.259	1	0.004	1.119	1.036	1.208
CA	0.035	2.257	<0.001	1	0.988	1.036	0.012	86.349
常数	14.038	5.913	5.636	1	0.018	1 248 953.249	—	—

注：—表示无数据。

2.4 通过 ROC 曲线观察有独立影响因素的指标对 MM 的诊断效能 由于各个指标曲线下面积(AUC)大小评价各个指标能效,AUC 在 0.5~0.7 时有较低准确性,0.7~0.9 时有中等准确性,0.9 以上具有较

高的准确性:由分析可知 Hb(AUC=0.932,灵敏度为 0.82,特异度为 0.93)具有较高的准确性,HDL(AUC=0.791,灵敏度为 0.65,特异度为 0.80)、GLB(AUC=0.723,灵敏度为 0.61,特异度为 0.99)具有

中等准确性(见图 1、图 2 和表 4)。

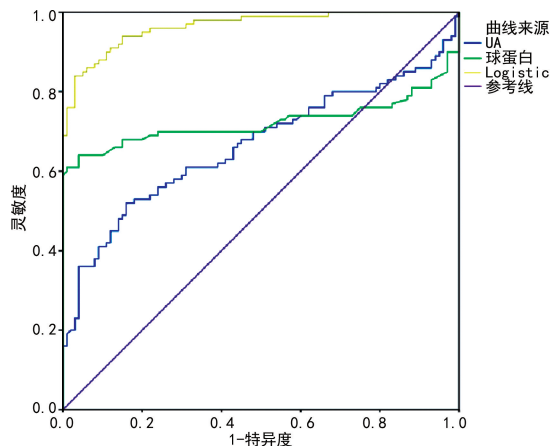


图 1 UA、GLB、Logistic ROC 曲线

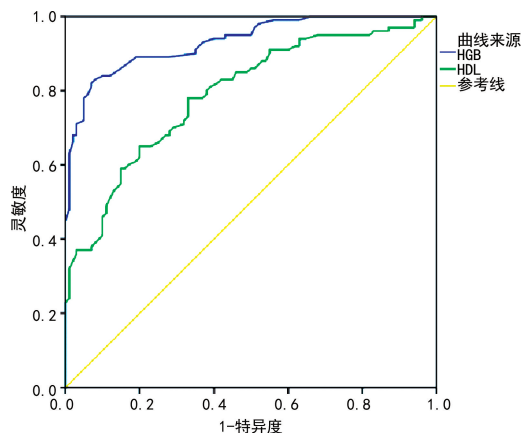


图 2 Hb、HDL ROC 曲线

表 4 Hb, UA, HDL, GLB, Logistic ROC 曲线下面积、灵敏度、特异度及截断值

项目	Hb	HDL	UA	GLB	Logistic
曲线下面积	0.932	0.791	0.664	0.723	0.965
灵敏度	0.82	0.65	0.52	0.61	0.840
特异度	0.93	0.80	0.84	0.99	0.970
截断值	123.5 (g/L)	1.035 (mmol/L)	401.6 (μ mol/L)	38.85 (g/L)	3.009

3 讨论

本研究发现,初发 MM 最常见的临床首发症状为骨痛和乏力。通过病例组与对照组相比较发现,贫血相关指标如 RBC, Hb, HCT 等均存在显著差异,肾功能相关指标 BUN、Cr、UA 存在显著差异性,血脂相关指标 TC、HDL、LDL 存在显著性差异性,骨代谢指标血清 CA 及淋巴细胞均存在显著性差异。尤其是 Hb、UA、HDL、GLB 是具有独立因素的指标,四种指标联合诊断灵敏度为 84.0%,特异度为 97.0%。

骨髓微环境为 MM 细胞的生存和增殖提供了良好的基础,保护 MM 细胞免受药物诱导的凋亡,其中骨髓基质细胞、破骨细胞、细胞因子等在 MM 发生发展中起到重要作用^[4],80.0%以上的初发 MM 患者会

伴有溶骨性病灶,70.0%的患者因首发症状为骨痛就诊^[5],本研究以骨痛为首发症状的人占到 64.0%,骨髓微环境中的 MM 细胞通过分泌细胞因子活化 Wnt 等信号通路,过度激活破骨细胞并抑制成骨细胞活性^[6],进而增加骨质破坏,出现骨痛症状,本研究中病例组与对照组在血清 CA 上差异有统计学意义($P < 0.01$)。

有研究报道,初诊时 60.0%以上 MM 患者合并贫血有差异^[7-8],BRUNS 等^[9]研究发现浸润的骨髓瘤细胞可能通过分泌细胞因子损害幼红细胞岛的功能和结构,进而降低红细胞集落单位数量导致贫血。本研究中病例组临床症状中出现乏力为首发症状的患者占 22.0%,病例组与对照组相比较发现,贫血相关指标如 RBC, Hb, HCT 等差异均有统计学意义($P < 0.01$),其中 Hb 是 MM 的独立影响因素,与 MM 发生呈负相关,并且在诊断 MM 上具有较高的准确性,其灵敏度为 0.82,特异度为 0.93。

脂质代谢异常对肿瘤的诊断和预后判断可起重要作用,这与肿瘤细胞需要消耗大量脂质为快速增长提供能量有关,MM 患者的血脂水平较健康人群偏低。有研究表明^[10-11],MM 患者血脂水平 TC、HDL-C 及 LDL-C 水平常低于正常健康人群,且化疗后血脂水平均明显提高。裴晓姣等^[12]研究发现,通过磁共振 Dixon 技术测量椎体骨髓脂肪含量百分比(FF)变化,对 MM 早期诊断关键性作用,本研究发现,病例组 TC、HDL-C、LDL-C 水平明显低于对照组,差异有统计学意义($P < 0.01$),并且发现 HDL-C 是预测 MM 发生的独立影响因素,HDL-C 水平与 MM 发生呈负相关性,其阈值为 1.035 mmol/L。

除个别极低水平异常免疫球蛋白血症和不分泌型外,通常 MM 患者常出现血清球蛋白和总蛋白升高、清蛋白正常或者是减少,A/G 比例倒置的现象。与对照组相比,病例组 ALB 含量明显降低,差异有统计学意义($P < 0.01$),GLB 含量明显升高($P < 0.01$),A/G 比值升高差异有统计学意义($P < 0.01$)。GLB 不仅是一个独立的预后指标,本研究发现 GLB 也是预测 MM 的独立影响因素指标,与 MM 的发生呈正相关性,特异度达到 99.0%,国内有学者研究将 77 例 MM 患者的 GLB 纳入多元 Logistic 模型中发现 GLB 为预测 MM 发生的危险因素,进一步联合 GLB 和一些其他因素对 MM 进行诊断分析,灵敏度和特异度分别为 80.0%和 98.7%^[13],此研究结果和本研究结果相似。

MM 骨髓中的 T 细胞对于抗原刺激表现为一种无应答或者是减低应答的状态,导致 T 细胞活性被抑制,甚至呈现 T 细胞耗竭状态,是机体无法清除肿瘤细胞的关键^[14],有研究表明,外周血淋巴细胞计数是影响多种血液肿瘤总体生存率的独立影响因素,并且

对骨髓的预后呈现较好的相关性^[15-16]。LMR 对 MM 患者的预后预测有一定的影响, LMR 越低, 其预后越差^[17]。本研究中病例组 LYM 低于对照组, LMR 显著低于对照组, 两组比较差异有统计学意义 ($P < 0.01$), 表明早期 MM 患者淋巴细胞水平平均比健康者显著降低。

MM 患者发生肾损伤是有多种因素共同造成的结果, KOSHIARIS 等^[18]研究表明, Ca 和 Cr 值在 MM 诊断前的 3~6 个月迅速升高, 本研究中, 病例组在 Cr, BUN, UA 水平都显著高于对照组, 差异有统计学意义 ($P < 0.01$), 国内有多位学者研究^[19-20], 高 UA 血症是 MM 患者肾损伤的独立影响因素。本研究中病例组 UA 水平显著高于对照组, 差异有统计学意义 ($P < 0.01$), 并且 UA 是预测 MM 发生的独立因素, 灵敏度为 52.0%, 特异度为 84.0%, 阈值为 401.6 $\mu\text{mol/L}$ 。

本研究中发现 Hb、GLB、HDL、UA 联合诊断对初发 MM 有重要意义, 当门诊就诊患者血常规和血清生化检测发现 Hb、HDL 降低, GLB、UA 升高, 加上有骨痛或乏力的症状时, 要高度警惕 MM 的可能性, 及时到血液科就诊, 进行血清和尿液的免疫固定电泳等检测, 避免漏诊。

参考文献

- [1] 况小红, 童浩, 代明辉, 等. 全球多发性骨髓瘤发病和死亡现状及其与人类发展指数的关系[J]. 现代肿瘤医学, 2021, 29(2): 302-306.
- [2] MATEOS M V, HERNANDEZ M T, GIRALDO P, et al. Lenalidomide plus dexamethasone for high-risk smoldering multiple myeloma[J]. N Engl J Med, 2013, 369(5): 438-447.
- [3] 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.
- [4] NATONI A, BOHARA R, PANDIT A, et al. Targeted approaches to inhibit sialylation of multiple myeloma in the bone marrow microenvironment[J]. Front Bioeng Biotechnol, 2019, 7: 252.
- [5] KYLE R A, GERTZ M A, WITZIG T E, et al. Review of 1027 patients with newly diagnosed multiple myeloma[J]. Mayo Clin Proc, 2003, 78(1): 21-33.
- [6] 郝牧, 邱录贵. 多发性骨髓瘤肿瘤生物学研究进展[J]. 中国细胞生物学学报, 2022, 44(1): 111-119.
- [7] PAITAN V, ALCARRAZ C, LEONARDO A, et al. Anemia como factor pronóstico en pacientes con cáncer [Anemia as a prognostic factor in cancer patients][J]. Rev Peru Med Exp Salud Publica, 2018, 35(2): 250-258.
- [8] BOUCHNITA A, EYMARD N, MOYO T K, et al. Bone marrow infiltration by multiple myeloma causes anemia by reversible disruption of erythropoiesis[J]. Am J Hematol, 2016, 91(4): 371-378.
- [9] BRUNS I, CADEDDU R P, BRUECKMANN I, et al. Multiple myeloma-related deregulation of bone marrow-derived CD34(+) hematopoietic stem and progenitor cells[J]. Blood, 2012, 120(13): 2620-2630.
- [10] WEI Y, WANG J, CHEN F, et al. Serum abnormal metabolites for evaluating therapeutic response and prognosis of patients with multiple myeloma[J]. Front Oncol, 2022, 12: 808290.
- [11] 杨文丽, 李晓明. 多发性骨髓瘤患者血脂的检测及临床意义[J]. 现代肿瘤医学, 2021, 29(19): 3458-3461.
- [12] 裴晓姣, 潘振宇, 练宇飞, 等. 椎体骨髓脂肪含量比在新诊断多发性骨髓瘤中的诊断价值[J]. 中国全科医学, 2021, 24(20): 2601-2606.
- [13] 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.
- [14] JERBY-ARNON L, SHAH P, CUOCO M S, et al. A cancer cell program promotes t cell exclusion and resistance to checkpoint blockade[J]. Cell, 2018, 175(4): 984-997.
- [15] SWEISS K, LEE J, MAHMUD N, et al. Combined immune score of lymphocyte to monocyte ratio and immunoglobulin levels predicts treatment-free survival of multiple myeloma patients after autologous stem cell transplant[J]. Bone Marrow Transplant, 2020, 55(1): 199-206.
- [16] BINDER M, RAJKUMAR S V, LACY M Q, et al. Peripheral blood biomarkers of early immune reconstitution in newly diagnosed multiple myeloma[J]. Am J Hematol, 2019, 94(3): 306-311.
- [17] 彭千涯, 马瑞娟, 郭睿娜, 等. 淋巴细胞/单核细胞比率与校正血钙作为新诊断多发性骨髓瘤预后标志物的意义[J]. 中国实验血液学杂志, 2022, 30(1): 152-157.
- [18] KOSHIARIS C, VANDEN B A, OKE J L, et al. Early detection of multiple myeloma in primary care using blood tests: a case-control study in primary care[J]. Br J Gen Pract, 2018, 68(674): e586-e593.
- [19] 姜倩倩, 吴小燕, 王白莹. 多发性骨髓瘤合并肾损伤患者的临床特点及危险因素分析[J]. 中华肾脏病杂志, 2020, 36(2): 123-130.
- [20] 孙逸君, 韩易彤, 孙铭, 等. 以肾损伤为首发症状的多发性骨髓瘤临床及病理特点[J]. 中国医师杂志, 2018, 20(10): 1537-1539.