

临床研究

DOI: 10.13406/j.cnki.cyxh.002651

多发性骨髓瘤患者 RPR 及相关指标的临床分析

李雅杰¹, 曾小芳², 李 宁¹, 孟爱国¹, 闫振宇³, 赵俊喆¹

(1. 华北理工大学附属医院检验科、唐山市医学分子检验与诊断重点实验室, 唐山 063000;

2. 唐山市丰润区第二人民医院内科, 唐山 063000; 3. 华北理工大学附属医院血液科, 唐山 063000)

【摘要】目的:研究简便易得的血细胞参数红细胞分布宽度与血小板计数比值(red blood cell distribution width to platelet ratio, RPR)在多发性骨髓瘤(multiple myeloma, MM)诊治及分期中的临床意义, 结合相关指标综合分析 RPR 的应用价值。**方法:**收集 2013 年 10 月至 2018 年 10 月在华北理工大学附属医院确诊的 MM 51 例为病例组, 另选取本院同期健康体检者 51 例作为对照组进行回顾性分析。比较 2 组间 RPR、炎症指标红细胞分布宽度(red blood cell distribution width, RDW)、C 反应蛋白(C-reactive protein, CRP)、白球比(albumin/globulin, A/G)、出凝血指标血小板计数(platelet, PLT)、平均血小板体积(mean platelet volume, MPV)、D-二聚体(D-dimer, D-D)、经典分期指标 β_2 -微球蛋白(beta 2-macroglobulin, β_2 -MG)及预后评估指标乳酸脱氢酶(lactate dehydrogenase, LDH)的差异; 对 MM 患者按 MM 国际分期系统(international staging system, ISS)分期标准分为 I 期、II 期、III 期 3 组, 分析 RPR 及相关指标在不同分期之间的差异; 分析病例组 RPR 分别与炎症指标 A/G、出凝血指标 MPV 和 D-D、经典分期指标 β_2 -MG 的相关性。**结果:**病例组和对照组 2 组间 RPR、炎症指标、出凝血指标、经典分期指标及预后评估指标比较, 2 组间差异均具有统计学意义($P=0.000, 0.000, 0.000, 0.000, 0.004, 0.006, 0.000, 0.000, 0.000$)。病例组组间各指标比较, RPR 等指标差异均具有统计学意义($P=0.000$), 且经两两比较, RPR、RDW、CRP、LDH、D-D、 β_2 -MG 水平随疾病发展有增高趋势, 而 PLT、A/G、MPV 水平随疾病发展有降低趋势。病例组 RPR 与出凝血指标 D-D 和经典分期指标 β_2 -MG 分别呈正相关关系($r=0.590, 0.803$; 均 $P=0.000$); RPR 与炎症指标 A/G 和出凝血指标 MPV 分别呈负相关关系($r=-0.583, -0.500$; 均 $P=0.000$)。**结论:**RPR 可同时反映炎症和出凝血状态, 对 MM 的诊治和分期具有一定临床辅助意义。

【关键词】多发性骨髓瘤; 红细胞分布宽度和血小板比值; 炎症; 出凝血**【中图分类号】**R446**【文献标志码】**A**【收稿日期】**2020-01-01

Clinical analysis of RPR and related indexes in patients with multiple myeloma

Li Yajie¹, Zeng Xiaofang², Li Ning¹, Meng Aiguo¹, Yan Zhenyu³, Zhao Junjian¹

(1. Department of Laboratory Medicine, North China University of Science and Technology Affiliated Hospital/Key Laboratory of Medical Molecular Testing and Diagnosis in Tangshan; 2. Department of Internal Medicine, The Second People's Hospital of Fengrun District in Tangshan; 3. Department of Hematology, North China University of Science and Technology Affiliated Hospital)

【Abstract】Objective: To study the clinical significance of red blood cell distribution width to platelet ratio(RPR) in the diagnosis, treatment and staging of multiple myeloma(MM), and to comprehensively analyze the applicative value of RPR combined with other relevant indicators. **Methods:** A total of 51 eligible MM patients who were diagnosed in the North China University of Science and Technology Affiliated Hospital from October 2013 to October 2018 were collected as the case group, while 51 healthy subjects who underwent examination in the same period of time in the same hospital were selected as the control group for retrospective analysis. RPR was calculated based on blood routine results, and the differences in RPR, inflammatory indexes including red blood cell distribution width(RDW), C-reactive protein(CRP), albumin/globulin(A/G), platelet(PLT), mean platelet volume(MPV), D-dimer(D-D), classic staging index beta 2-macroglobulin(β_2 -MG) and prognostic evaluation indicator lactate dehydrogenase(LDH) between two groups were compared. According to ISS staging criteria, MM patients were divided into three groups: phase I, II, and III. The differences between RPR and related indexes in different stages were analyzed. The correlation of RPR and inflammatory indicators A/G, coagulation indicators MPV and

作者介绍: 李雅杰, Email: liyajieqy2019@163.com,

研究方向: 临床血液学检验。

通信作者: 赵俊喆, Email: meiyitangshan@163.com。

基金项目: 河北省医学适用技术跟踪资助项目(编号: G2018066); 河北省医学科学研究重点课题资助项目(编号: 20180771)。

优先出版: <https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1046.R.20201112.2021.010.html>

(2020-11-13)

D-D, and classical staging indicator β_2 -MG were respectively studied in the case group. **Results**: There were statistically significant differences in RPR, inflammatory indexes, coagulation indexes, the classic staging index and prognosis evaluation indicator between the case group and the control group ($P=0.000, 0.000, 0.000, 0.000, 0.004, 0.006, 0.000, 0.000, 0.000$). For the comparison of indicators among three groups, RPR and other indicators had statistical significance ($P=0.000$). By pairwise comparison, levels of RPR, RDW, CRP, LDH, D-D and β_2 -MG were increased with the development of the disease, while levels of PLT, A/G and MPV were decreased with the development of the disease. For the correlation analysis between RPR and some indicators in the case group, RPR was positively correlated with D-D and β_2 -MG ($r=0.590, 0.803; P=0.000, 0.000$), and was negatively correlated with A/G and MPV ($r=-0.583, -0.500; P=0.000, 0.000$). **Conclusion**: RPR can reflect the inflammation and bleeding state, and has certain clinical auxiliary significance for the diagnosis, treatment and staging of MM.

[Key words] multiple myeloma; red blood cell distribution width to platelet ratio; inflammation; hemorrhage and coagulation

多发性骨髓瘤(multiple myeloma, MM)是第二位常见的血液系统恶性肿瘤, 占所有恶性肿瘤的1%和血液系统恶性肿瘤的10%^[1]。MM的本质是克隆性浆细胞恶性增殖性疾病, 绝大部分病例分泌单克隆免疫球蛋白或其片段(M蛋白), 患者体内呈无菌性炎症状态, 同时伴有凝血功能障碍和纤溶系统异常, 常有出血倾向。

既往研究炎症指标红细胞分布宽度(red blood cell distributioin width, RDW)、C反应蛋白(C-reactive protein, CRP)和出凝血指标血小板计数(platelet, PLT)、平均血小板体积(mean platelet volume, MPV)等分别与多发性骨髓瘤有一定关联, 如RDW可指导MM临床分期、MPV用于其预后评估等^[2-3], 但无炎症指标和出凝血指标比值的相关研究。Chen B等^[4]提出一个血细胞参数红细胞分布宽度与血小板计数比值(red blood cell distributioin width to platelet ratio, RPR), 可同时反应疾病的炎症发展情况及出凝血情况。本研究欲引入RPR, 研究该指标在MM诊治及分期中的意义。

1 材料与方法

1.1 研究对象

回顾性分析2013年10月至2018年10月华北理工大学附属医院确诊的MM患者51例, 均符合《血液病诊断及疗效标准(第四版)》^[5]诊断标准^[5], 排除合并其他无菌性炎症者, 合并凝血功能异常者, 合并其他血液疾病者, 合并肝、肾功能障碍者等, 选择本院同期健康体检者51例作为对照组, 2组年龄($t=1.359, P=0.177$)、性别($\chi^2=0.000, P=1.000$)差异无统计学意义。按MM国际分期系统(international staging system, ISS)分期标准将病例组分为I期、II期、III期3组, 3组间年龄($F=1.742, P=0.186$)、性别($\chi^2=0.000, P=1.000$)差异无统计学意义, 具有可比性, 见表1、表2、表3。

表1 病例组和对照组男女比例及年龄分布($n; \bar{x} \pm s$)

组别	例数	性别		年龄/岁
		男	女	
病例组	51	27	24	62.5 $\pm$ 7.6
对照组	51	26	25	60.1 $\pm$ 10.1

表2 病例组3组男女比例及年龄分布($n; \bar{x} \pm s$)

ISS分期	例数	性别		平均年龄/岁
		男	女	
I期	21	11	10	60.8 $\pm$ 6.5
II期	14	7	7	65.6 $\pm$ 5.2
III期	16	9	7	62.5 $\pm$ 7.6

表3 多发性骨髓 ISS 分期标准^[6]

分期	分期标准
I期	血清 β_2 -MG < 3.5 mg/L 血清白蛋白 ≥ 35 g/L
II期	介于 I 期和 III 期之间
III期	血清 β_2 -MG ≥ 5.5 mg/L

1.2 仪器

RDW、PLT、MPV检测采用ABX PENTRA XL80全自动血细胞分析仪, 白球比(albumin/globulin, A/G)、乳酸脱氢酶(lactate dehydrogenase, LDH)检测采用贝克曼库尔特AU5800全自动生化分析仪, CRP检测采用贝克曼库尔特IMMAGE800全自动特定蛋白分析仪, β_2 -微球蛋白(beta 2-macroglobulin, β_2 -MG)检测采用罗氏2010电化学发光免疫分析仪, D-二聚体(D-dimer, D-D)采用梅里埃MINI-VIDAS全自动免疫荧光分析仪进行分析。

1.3 方法

于确诊多MM患者入院首日、健康体检者体检当日清晨用真空采血管采集空腹静脉血。EDTA-K2抗凝管采集受试者静脉全血2 mL, 用于检测RDW、PLT、MPV。参照文献RPR=RDW(%) / PLT(10^9 个/L)。分离胶促凝管分离血清后用于检测A/G、LDH、CRP和 β_2 -MG。枸橼酸钠抗凝管采集标本后用于检测D-D。保证标本检测当天各检测仪器的质控在控。

1.4 统计学处理

检测数据采用 SPSS 22.0 统计软件进行处理,正态分布资料用均数 $\pm$ 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示,2 组间比较采用独立样本 t 检验进行统计学分析,多组间比较采用单因素方差分析,进一步两两比较采用 LSD 检验。非正态分布资料用 $M_d(P_{25}, P_{75})$ 表示,采用秩和检验进行统计学分析。相关性分析采用 Spearman 相关性分析。检验水准 $\alpha=0.05$ 。

2 结果

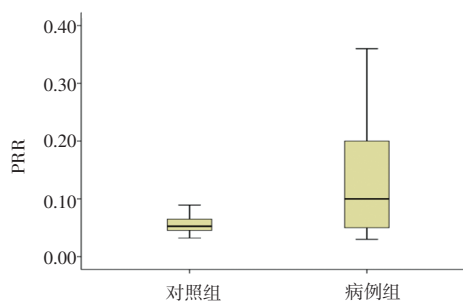
2.1 病例组与对照组间 RPR、炎症、出凝血、经典分期指标及预后评估指标统计学分析

病例组的 RPR、RDW、CRP、LDH、D-D、 β_2 -MG 水平均高于对照组,PLT、A/G、MPV 水平低于对照组,2 组间差异均具有统计学意义 ($P=0.000, 0.000, 0.000, 0.000, 0.004, 0.006, 0.000, 0.000, 0.000$) (表 4、图 1)。

2.2 病例组 3 组间 RPR、炎症、出凝血、经典分期指标和预后评估指标统计学分析

对于病例组 3 组间 RPR、炎症指标、出凝血指标、经典分期指标比较,差异均具有统计学意义 ($P=0.000$)。3 组各指标进一步两两比较可得,RPR、RDW、CRP、LDH、D-D、 β_2 -MG 水平随疾病发展有增高趋势,而 PLT、A/G、MPV 水平随疾病

发展有降低趋势(表 5、图 2)。



注:此处 RPR 的计算忽略%和 $\times 10^9$ 个/L

图 1 对照组和病例组 RPR 水平箱式图

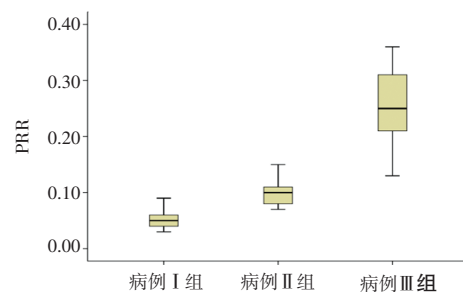


图 2 病例 I 组、病例 II 组、病例 III 组 RPR 水平箱式图

表 4 病例组与对照组间 RPR 及相关指标的统计学分析 [$M_d(P_{25}, P_{75})$; $\bar{x} \pm s$]

组别	病例组 ($n=51$)	对照组 ($n=51$)	t 值	P 值
RPR ^a	0.10 (0.05, 0.21)	0.05 (0.04, 0.06)	4.469	0.000
RDW/%	15.51 $\pm$ 3.36	11.66 $\pm$ 0.98	7.863	0.000
CRP/(g·L ⁻¹)	1.30 $\pm$ 0.70	0.27 $\pm$ 0.14	10.341	0.000
A/G	1.26 $\pm$ 0.63	1.72 $\pm$ 0.23	4.953	0.000
PLT/($\times 10^9$ 个·L ⁻¹)	179.96 $\pm$ 89.29	223.06 $\pm$ 53.50	2.957	0.004
MPV/fL	8.02 $\pm$ 0.82	8.47 $\pm$ 0.79	2.834	0.006
D-D/(ng·mL ⁻¹) ^b	3.03 $\pm$ 0.30	2.46 $\pm$ 0.17	11.778	0.000
β_2 -MG/(g·L ⁻¹) ^c	0.82 $\pm$ 0.39	0.36 $\pm$ 0.09	8.144	0.000
LDH/(U·L ⁻¹)	223.18 $\pm$ 41.33	187.76 $\pm$ 34.99	4.616	0.000

注:a,此处 RPR 的计算忽略%和 $\times 10^9$ 个/L。RPR 为非正态分布资料,4.469 非 t 值,而是 Z 值;b、c 为偏态分布,统计前已进行对数变换

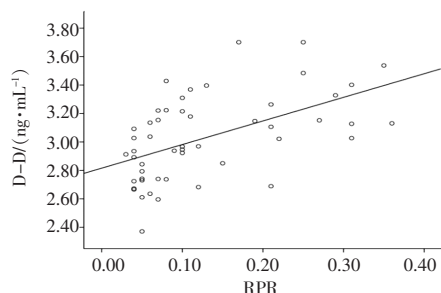
表 5 病例组 3 组间 RPR 及相关指标的统计学分析 [$M_d(P_{25}, P_{75})$; $\bar{x} \pm s$]

组别	I 期 ($n=21$)	II 期 ($n=14$)	III 期 ($n=16$)	F 值	P 值
RPR ^a	0.05 (0.04, 0.06)	0.10 (0.08, 0.11)	0.25 (0.21, 0.31)	43.468	0.000
RDW/%	13.00 $\pm$ 1.51	15.31 $\pm$ 2.01	19.00 $\pm$ 3.04	33.106	0.000
CRP/(g·L ⁻¹)	0.61 $\pm$ 0.30	1.62 $\pm$ 0.31	1.96 $\pm$ 0.45	72.037	0.000
A/G	1.63 $\pm$ 0.62	1.21 $\pm$ 0.58	0.80 $\pm$ 0.33	11.038	0.000
PLT/($\times 10^9$ 个·L ⁻¹)	271.19 $\pm$ 39.24	158.14 $\pm$ 35.91	79.31 $\pm$ 22.41	149.678	0.000
MPV/fL	8.50 $\pm$ 0.75	7.97 $\pm$ 0.69	7.43 $\pm$ 0.82	10.783	0.000
D-D/(ng·mL ⁻¹) ^b	2.82 $\pm$ 0.20	3.07 $\pm$ 0.23	3.26 $\pm$ 0.27	16.561	0.000
β_2 -MG/(g·L ⁻¹) ^c	0.47 $\pm$ 0.19	0.85 $\pm$ 0.20	1.23 $\pm$ 0.28	50.404	0.000
LDH/(U·L ⁻¹)	191.05 $\pm$ 20.10	222.64 $\pm$ 26.26	265.81 $\pm$ 34.24	35.167	0.000

注:a,此处 RPR 的计算忽略%和 $\times 10^9$ 个/L。RPR 为非正态分布资料,43.468 非 F 值,而是卡方值;b、c 为偏态分布,统计前已进行对数变换

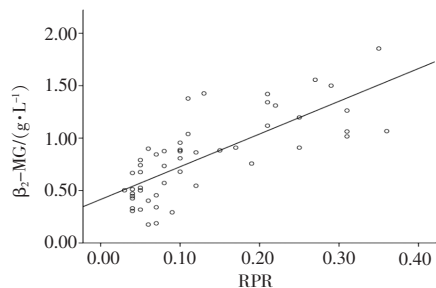
2.3 病例组内 RPR 与炎症指标 A/G、出凝血指标 MPV 和 D-D、经典分期指标 β_2 -MG 的相关性分析

相关性分析显示,在 51 例 MM 患者中,RPR 与 D-D($r=0.590, P=0.000$)和 β_2 -MG($r=0.803, P=0.000$)分别呈正相关。RPR 与 A/G($r=-0.583, P=0.000$)和 MPV($r=-0.500, P=0.000$)分别呈负相关(图 3、图 4、图 5、图 6)。



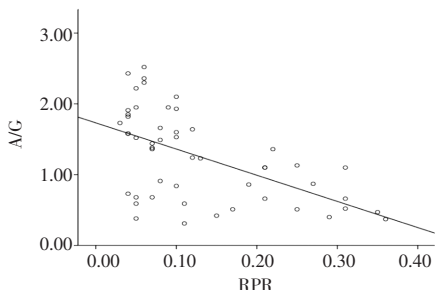
注:D-D 为偏态分布,统计前已进行对数变换;此处 RPR 的计算忽略%和 $\times 10^9$ 个/L

图 3 51 例 MM 患者 D-D 与 RPR 的散点图



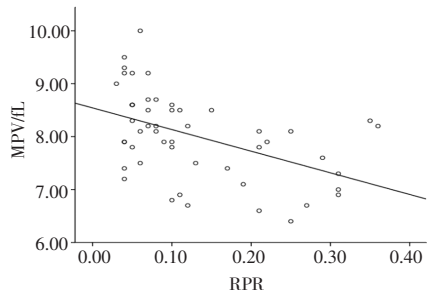
注: β_2 -MG 为偏态分布,统计前已进行对数变换;此处 RPR 的计算忽略%和 $\times 10^9$ 个/L

图 4 51 例 MM 患者 β_2 -MG 与 RPR 的散点图



注:此处 RPR 的计算忽略%和 $\times 10^9$ 个/L

图 5 51 例 MM 患者 A/G 与 RPR 的散点图



注:此处 RPR 的计算忽略%和 $\times 10^9$ 个/L

图 6 51 例 MM 患者 MPV 与 RPR 的散点图

3 讨论

MM 临床诊断主要依赖骨髓活检、免疫表型及轻链定量等,骨髓检查等侵入性手段给患者带来的痛苦较大^[7]。目前的分期标准主要参照国际标准 ISS,但存在一定局限性,如未确诊的 MM 不可使用 ISS 分期,ISS 分期反映肿瘤负荷效果不佳、未结合细胞遗传学等^[8]。因此一个既可反映炎症和出凝血状态,又可减轻患者痛苦,同时易于在临床推广使用的相关诊治和分期的实验室指标十分必要。

红细胞和血小板的变化是骨髓瘤患者血液学病理过程的重要组成部分,且这种变化是相辅相成的,并不是孤立存在的,不应被单独看待,而应视为一个整体。既往研究表明,红细胞参数 RDW 与慢性心力衰竭、冠状动脉性心脏病、中风、肺动脉高压预后有关。多项研究同时指出,RDW 的升高可能反映了潜在的炎症状态或促炎症状态,这些炎症状态已被证实同疾病的不良预后相关。RDW 与 PLT 均来源于血常规,其比值 RPR 简便易得、基础常规,有效减轻患者负担。RPR 最早用于乙型肝炎肝纤维化和肝硬化的预测价值分析,有着较好的应用价值^[4]。后有学者验证 RPR 可作为临床诊断与预测肝纤维化严重程度的有力补充^[9]。近年,RPR 被认为是可有效反映患者炎症状态及其进展的指标^[10]。RPR 在下肢深静脉血栓形成等疾病诊治价值的研究中,敏感度、特异性、阳性和阴性预测值都较高,且与血小板的其他参数相关性不大,说明 RPR 不受其他因素影响,可作为疾病预测指标^[11]。

多发性骨髓瘤患者 M 蛋白分泌增多。M 蛋白作为致炎因子造成无菌性炎症,白介素-6 增多同时铁代谢受炎症状态影响,成熟红细胞生成减少且红细胞寿命缩短,导致 RDW 增大^[12]。患者体内骨髓瘤细胞浸润抑制造血,使血小板生成减少,同时产生的 M 蛋白包在血小板表面,患者血液常伴有高凝状态,血小板生存期明显下降;患者血清中抗血小板抗体明显升高,表现为出凝血指标 PLT 减小^[13-14],继而 RPR 升高。本研究显示,多发性骨髓瘤 I 期患者 RPR 水平与对照组相当,而 II 期患者水平可达 0.08~0.11, III 期患者水平升高较为明显(0.21~0.31)。因此,RPR 在高 ISS 分期组(II 期和 III 期)具有较高的应用价值。

炎症指标 CRP 是由肝脏合成的急性时相反应蛋白,体内炎症状态使白介素-6 分泌增多,诱导肝

脏合成大量 CRP,可作为血液肿瘤的预后因子。研究表明,MM 患者治疗前 CRP 水平可能成为反映 MM 患者病程进展的指标^[15]。MM 患者 M 蛋白沉积于肝脏引起无菌性炎症,白蛋白合成减少,同时其水平与骨髓瘤细胞生长因子白介素-6 成负相关,呈低白蛋白血症,表现为 A/G 比值倒置^[16]。

肿瘤细胞可通过释放促凝物质激活凝血系统,同时 M 蛋白刺激血管内皮释放促凝因子,高凝状态引起继发性纤维蛋白溶解。研究显示多发性骨髓瘤患者多伴有凝血和纤溶系统的异常,D-D 明显升高^[17]。有研究表明,MPV 下降明显提示骨髓造血功能抑制严重,MM 患者血栓形成与预后不良相关,而低 MPV 可能反映高血栓形成风险,从而与 MM 患者的预后相关^[18]。

经典分期指标 β_2 -MG 水平病例组高于对照组,差异均具有统计学意义,这与李瑞林等^[19]的研究结果一致,表明 RPR 具有一定的临床辅助分期意义。代谢活跃的骨髓瘤细胞可大量分泌 β_2 -MG 使其水平明显超过肾脏可处理范围,从而大量存在于血液和尿液中。有研究表明,MM 不同临床分期患者该值存在差异,可用于评估肿瘤负荷及预后^[20]。

LDH 可反映机体细胞的缺氧状态和恶性转化,MM 患者体内肿瘤细胞髓外浸润心脏、肝脏、肾脏等器官可导致 LDH 大量释放入血。同时肿瘤细胞糖酵解活跃生成大量乳酸,LDH 活性加强,肿瘤细胞通透性改变释放 LDH 入血。2015 年国际骨髓瘤工作组提出血清 LDH 值升高是多发性骨髓瘤患者的高危因素^[21],血清 LDH 升高可反映恶性浆细胞增殖活跃及肿瘤负荷增多,可视为 MM 患者的预后因素,提示预后不良。

本研究探讨了 RPR 与具有代表性的 A/G、MPV、D-D、 β_2 -MG 的相关性,结果显示 RPR 在一定程度上可以反映多 MM 患者的炎症和出凝血状态,并对其临床分期有一定的辅助意义,有望反映疾病的进程。综上,新型复合参数 RPR 对多发性骨髓瘤患者的炎症状态、出凝血状态和病程进展有一定的提示作用,对 MM 诊治和分期的临床意义有待于大样本进一步证实。

参 考 文 献

[1] 周慧星,陈文明. 初诊多发性骨髓瘤患者的治疗进展——2018 ASH 报道[J]. 临床血液学杂志,2019,32(1):64-67.

- [2] Podhorecka M, Halicka D, Szymczyk A, et al. Assessment of red blood cell distribution width as a prognostic marker in chronic lymphocytic leukemia[J]. 2016, 7(22):32846-32853.
- [3] 郭进京, 胡林汇, 陶千山, 等. 红细胞分布宽度在多发性骨髓瘤患者预后分期中的价值[J]. 现代检验医学杂志, 2017, 32(3):34-36, 39.
- [4] Chen B, Ye B, Zhang J, et al. RDW to platelet ratio: a novel non-invasive index for predicting hepatic fibrosis and cirrhosis in chronic hepatitis B[J]. PLoS One, 2013, 8(7):e68780.
- [5] 沈 悌, 赵永强. 诊断标准血液病诊断及疗效标准[M]. 4 版. 北京: 科学出版社, 2018: 290-293.
- [6] 葛均波, 徐永健, 王 晨, 等. 内科学[M]. 9 版. 北京: 人民卫生出版社, 2018: 592-596.
- [7] 蒋 洁, 张晨露, 黄红铭, 等. 多发性骨髓瘤肾损害患者的临床特征分析[J]. 临床血液学杂志, 2019, 32(7):538-540.
- [8] 史青林, 顾 炎, 沈旭星, 等. 修订的国际分期系统对初诊多发性骨髓瘤的预后意义[J]. 临床血液学杂志, 2018, 31(5):359-364.
- [9] 丁予昀, 王海军, 廖昭平, 等. RPR 在乙型肝炎肝硬化诊断和预测严重程度中应用价值的评价[J]. 中华检验医学杂志, 2017, 40(7):532-534.
- [10] Celik T, Baltas S, Demir M, et al. Predictive value of admission red cell distribution width-platelet ratio for no-reflow phenomenon in acute ST segment elevation myocardial infarction undergoing primary percutaneous coronary intervention[J]. Cardiol J, 2016, 23(1):84-92.
- [11] 张建国, 李治锋. 血细胞参数 RPR 和 MPV 对下肢深静脉血栓形成的预测价值分析[J]. 实验与检验医学, 2016, 34(5):561-563.
- [12] 陈国强. 红细胞分布宽度与血小板计数比值对急性缺血性脑卒中发病风险及严重程度预测价值研究[D]. 苏州: 苏州大学, 2017.
- [13] 邱 乐, 程 浩, 王 超, 等. 红细胞分布宽度与血小板计数的比值对严重烧伤患者预后的判断价值[J]. 感染、炎症、修复, 2016, 17(1):16-19.
- [14] 杨真宇, 权文强, 孙祖俊, 等. RDW 在恶性肿瘤诊疗中的最新应用[J]. 检验医学, 2018, 33(9):844-849.
- [15] 季丽莉, 陈 晨, 张雪皎, 等. 多发性骨髓瘤患者血清 IL-6、CRP 的临床意义[J]. 中国临床医学, 2016, 23(3):337-340.
- [16] 孙常铭, 赵维川, 陈向华, 等. 多发性骨髓瘤 C 反应蛋白与白蛋白、凝血酶原时间的相关性[J]. 广东医学, 2015, 36(19):3027-3028.
- [17] 喻 晶. 血浆 D-二聚体在恶性肿瘤人群中的临床价值及 Survivin 基因诊断肝癌的应用[D]. 武汉: 武汉大学, 2017.
- [18] 高 鹏, 肖中平, 付 堃, 等. 血小板平均体积测定在多发性骨髓瘤中的临床意义[J]. 中国实验血液学杂志, 2017, 25(3):827-831.
- [19] 李瑞林, 孟 峻. 血清蛋白电泳、免疫固定电泳、 κ/λ 、血钙、 β_2 微球蛋白在诊断多发性骨髓瘤中的诊断价值[J]. 国际检验医学杂志, 2018, 39(18):2238-2241.
- [20] Palumbo A, Avet-Loiseau H, Oliva S, et al. Revised international staging system for multiple myeloma: a report from International Myeloma Working Group[J]. J Clin Oncol, 2015, 33(26):2863-2869.
- [21] 曾锦荣. 血清乳酸脱氢酶水平与多发性骨髓瘤患者临床特点及预后的相关性分析[D]. 广州: 暨南大学, 2018.

(责任编辑:唐秋姗)