

## · 临床研究 ·

# 硼替佐米对多发性骨髓瘤合并前列腺癌患者T淋巴细胞亚群分布、骨代谢及DU145和PC-3表达的影响

钱杭丹 方国华 娄漓江

**[摘要]** 目的 探究硼替佐米对多发性骨髓瘤(MM)合并前列腺癌患者T淋巴细胞亚群分布、骨代谢及DU145和PC-3表达的影响。方法 选取110例MM合并前列腺癌患者为本次研究对象,按照不同治疗方式分为观察组和对照组,每组患者55例,对照组患者采用沙利度胺联合环磷酰胺和地塞米松治疗,观察组患者在对照组基础上联合硼替佐米治疗,21d为1个疗程,治疗4~8个疗程,随访6个月。比较两组患者的治疗效果、不良反应情况、治疗前后免疫功能情况。结果 观察组治疗有效率为87.27%,明显高于对照组患者67.27%,差异有统计学意义( $\chi^2=4.29, P<0.05$ );治疗后,观察组CD<sup>4+</sup>表达水平CD<sup>4+</sup>/CD<sup>8+</sup>高于对照组,CD<sup>8+</sup>表达低于对照组,差异均有统计学意义( $t$ 分别=3.94、4.29、3.99,  $P$ 均<0.05);两组患者均未发生严重的不良反应事件,其中对照组患者不良反应发生率为52.73%,观察组发生率为56.36%,差异无统计学意义( $\chi^2=1.00, P>0.05$ )。两组治疗后M蛋白含量、骨髓细胞含量、 $\beta_2$ 微球蛋白( $\beta_2$ -MG)、血红蛋白(Hb)水平比较,差异有统计学意义( $t$ 分别=5.02、9.73、11.73、7.46,  $P$ 均<0.05)。治疗后,观察组骨痛评分明显低于对照组( $t=12.08, P<0.05$ )。治疗后,观察组腰椎、股骨颈、全髋骨密度(BMD)高于对照组( $t$ 分别=6.29、6.65、6.79,  $P$ 均<0.05)。硼替佐米对DU145和PC-3细胞增殖均有显著效果。观察组DU145细胞和PC-3细胞均高于对照组,差异均有统计学意义( $t$ 分别=3.98、7.10,  $P$ 均<0.05)。结论 环磷酰胺联合硼替佐米及地塞米松对MM合并前列腺癌患者临床疗效更好,抑制前列腺癌细胞DU145和PC-3增殖,副作用可控,能有效改善患者免疫功能。

**[关键词]** 硼替佐米; 多发性骨髓瘤; 地塞米松; 环磷酰胺; 免疫功能; 毒副作用

**Effects of bortezomib on T lymphocyte subsets distribution, bone metabolism, DU145 and PC-3 expressions in patients with multiple myeloma complicated with prostate cancer** QIAN Hangdan, FANG Guohua, LOU Lijiang. Department of Clinical Laboratory, Jiangnan Hospital Affiliated to Zhejiang Chinese Medicine University (Xiaoshan District Hospital of TCM), Hangzhou 311200, China.

**[Abstract]** **Objective** To investigate the effects of bortezomib on the distribution of T lymphocyte subsets, bone metabolism, DU145 and PC-3 expressions in patients with multiple myeloma complicated with prostate cancer. **Methods** Totally 110 patients with multiple myeloma complicated with prostate cancer were selected as the subjects of this study and divided into observation group and control group according to different treatment methods, 55 patients in each group. The control group was treated with thalidomide combined with cyclophosphamide and dexamethasone, and the observation group was treated with bortezomib on the basis of the control group, 21 days as one course of treatment, treating for 4 to 8 courses of treatment, and followed-up for 6 months. The therapeutic effect, adverse reactions and immune function before and after treatment were compared between the two groups. **Results** The effective rate of the observation group was 87.27%, which was significantly higher than that of the control group 67.27%, the difference was statistically significant ( $\chi^2=4.29, P<0.05$ ). After treatment, CD<sup>4+</sup> and CD<sup>4+</sup>/CD<sup>8+</sup> expression in observation group were higher than that in control group, and CD<sup>8+</sup> expression was lower than that in control group, with statistical significance ( $t=3.94, 4.29, 3.99, P<$

0.05). No serious adverse events occurred in the two groups, among which the incidence of adverse events was 52.73% in the control group and 56.36% in the observation group, with no statistical signifi-

DOI: 10.13558/j.cnki.issn1672-3686.2023.009.010

作者单位: 311200 浙江杭州, 浙江中医药大学附属江南医院(萧山区中医院)检验科(钱杭丹、方国华); 宁海县第一医院血液科(娄漓江)

cance ( $\chi^2=1.00, P>0.05$ ). There were statistically significant differences in M protein content, bone marrow cell content,  $\beta_2$ -MG and Hb levels between the two groups after treatment ( $t=5.02, 9.73, 11.73, 7.46, P<0.05$ ). After treatment, the bone pain score of the observation group was significantly lower than that of the control group ( $t=12.08, P<0.05$ ). After treatment, BMD of lumbar spine, femoral neck and total hip in observation group were higher than the control group ( $t=6.29, 6.65, 6.79, P<0.05$ ). Bortezomib had significant effect on the proliferation of DU145 and PC-3 cells. DU145 cells and PC-3 cells in observation group were higher than those in control group, and the differences were statistically significant ( $t=3.98, 7.10, P<0.05$ ). **Conclusion** Cyclophosphamide combined with bortezomib and dexamethasone has better clinical efficacy in multiple myeloma patients with prostate cancer, inhibits the proliferation of prostate cancer cells DU145 and PC-3, has controllable side effects, and can effectively improve the immune function of patients.

**[Key words]** bortezomib; multiple myeloma; dexamethasone; cyclophosphamide; immune function; side effects

前列腺癌是老年常见疾病,是男性最常见肿瘤之一。前列腺癌晚期多可转移至淋巴结、骨和肺。多发性骨髓瘤(multiple myeloma, MM)是一种常见的血液肿瘤,多认为与免疫系统问题、病毒感染等原因有关<sup>[1-3]</sup>。患者主要临床症状为免疫功能降低、骨髓破坏等症<sup>[4,5]</sup>。目前针对MM合并前列腺癌尚无特效治疗药物,主要治疗是造血干细胞移植治疗和化疗等。据临床统计显示,MM的完全缓解率仅3%~10%<sup>[6-8]</sup>,严重影响患者的生存质量和生命安全。寻求更为有效的药物治疗对临床具有重要指导意义。本次研究探讨硼替佐米对MM合并前列腺癌患者T淋巴细胞亚群分布、骨代谢及DU145和PC-3表达的影响,为临床提供借鉴参考。现报道如下。

## 1 资料与方法

1.1 一般资料 选取2017年9月至2020年9月萧山区中医院收治的MM合并前列腺癌患者110例为本次研究对象,纳入标准为:符合《中国多发性骨髓瘤诊治指南(2015年修订)》对MM的诊断标准<sup>[9]</sup>,预计生存周期>3个月,卡氏评分>70分。排除标准差:①精神异常或无法正常沟通、不能配合完成本次研究的患者;②合并严重的肝肾功能异常、凝血功能障碍的患者;③合并有严重感染、免疫系统其他疾病的患者;④妊娠期或哺乳期、伴有糖尿病、肾功能损伤、肾炎等疾病的患者;⑤对本研究涉及到的药物不耐受、使用禁忌证或存在过敏史的患者。剔除临床病历资料不全、中途转院或退出研究、随访失联、治疗期间死亡、不愿接受本研究的脱落病例。本次研究经本院伦理委员会审核批准。所有患者及家属均知情本研究并签署同意书。按照患者采用的治疗方式分为观察组和对照组,每组

55例。对照组年龄50~68岁,平均年龄( $57.67 \pm 4.43$ )岁,国际ISS分期:I期8例、II期21例、III期34例;免疫分型:IgA型14例、IgG型21例、IgD型4例、轻链型13例、非分泌型3例;观察组年龄50~68岁,平均年龄( $58.25 \pm 4.38$ )岁,国际ISS分期:I期10例、II期22例、III期33例;免疫分型:IgA型13例、IgG型22例、IgD型3例、轻链型14例、非分泌型3例。两组患者一般资料比较,差异均无统计学意义( $P$ 均>0.05)。

1.2 方法 两组患者均给予常规对症治疗。对照组患者在每个治疗周期的前3 d内给予静脉滴注300 mg/m<sup>2</sup>的环磷酰胺(由山西普德药业股份有限公司生产);治疗周期内每天给予沙利度胺(由常州制药厂有限公司生产)100 mg/d,晚饭后口服;第1天、2天、4天、5天、8天、9天、11天、12天给予地塞米松(由上海北杰集团关东药业有限公司生产)40 mg,静脉滴注。观察组患者环磷酰胺及地塞米松使用同对照组,并于治疗的第1天、4天、8天、11天给予硼替佐米(由西安杨森制药有限公司生产)1.3 mg/m<sup>2</sup>,若患者出现3级以上非血液学毒性反应时治疗推迟;症状缓解后硼替佐米剂量减少25%,重新开始治疗;当患者出现2级周围神经病变或1级病变伴疼痛时,硼替佐米用量减至1.0 mg/m<sup>2</sup>,重新开始治疗<sup>[10]</sup>。两组患者均以21 d为一个治疗周期。治疗4~8个疗程,随访6个月。

## 1.3 观察指标

1.3.1 参照《血液病诊断及治疗标准》<sup>[11]</sup>进行疗效评价。完全缓解/接近完全缓解(complete remission, CR):临床症状完全或几乎消失、骨髓中浆细胞<5%;部分缓解(partial respond, PR):患者临床症状有效改善,血清M蛋白降低程度 $\geq 50\%$ ;疾病稳定

(stable disease, SD):临床症状有所好转,血清M蛋白降低程度 $\geq 25\%$ ;病情进展(progressive disease, PD):患者临床症状无变化,血清M蛋白降低程度 $< 25\%$ 。治疗有效率=(CR + PR)/总患者数 $\times 100\%$ 。

1.3.2 采用流式细胞仪检测T淋巴细胞亚群分布情况,包括CD<sup>4+</sup>、CD<sup>8+</sup>、CD<sup>4+</sup>/CD<sup>8+</sup>。

1.3.3 观察两组患者的不良反应发生情况。

1.3.4 于治疗前和治疗后进行生化指标检测,指标包括:检测M蛋白含量、骨髓细胞含量、 $\beta 2$ 微球蛋白( $\beta 2$ -microglobulin,  $\beta 2$ -MG)和血红蛋白(hemoglobin, Hb)水平。

1.3.5 采用视觉模拟评分法(visual analogue scale, VAS)<sup>[12]</sup>评估疼痛评分,评分越高则疼痛越严重。

1.3.6 采用超声骨密度检测仪测量腰椎、股骨颈、全肩宽骨密度(bone mineral density, BMD)。

1.3.7 用含10%胎牛血清的RPMI 1640培养基培养DU145细胞,用含10%胎牛血清的F-12K培养基

培养PC-3细胞,培养基中均含100 U/ml青霉素和链霉素,于37℃、5% CO<sub>2</sub>饱和湿度的培养箱中培养。采用CCK-8法检测前列腺癌细胞的存活率。

1.4 统计学方法 采用SPSS 19.0数据处理软件进行统计学分析。计量资料以均数 $\pm$ 标准差( $\bar{x}\pm s$ )表示,采用 $t$ 检验;计数资料采用例(%)表示,采用 $\chi^2$ 检验。设 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 两组患者治疗有效率比较见表1

表1 两组患者治疗有效率比较

组别	<i>n</i>	CR/例	PR/例	SD/例	PD/例	治疗有效率/%
观察组	55	10	38	5	2	87.27*
对照组	55	7	30	14	4	67.27

注:\*:与对照组比较, $P < 0.05$ 。

由表1可见,观察组治疗有效率明显高于对照组,差异有统计学意义( $\chi^2=4.29, P < 0.05$ )。

### 2.2 两组患者T淋巴细胞亚群分布比较见表2

表2 两组患者治疗前后T淋巴细胞亚群分布比较

组别	CD <sup>4+</sup>		CD <sup>8+</sup>		CD <sup>4+</sup> /CD <sup>8+</sup>	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	38.41 $\pm$ 3.25	45.89 $\pm$ 5.75*	37.36 $\pm$ 3.98	30.28 $\pm$ 3.79*	1.08 $\pm$ 0.36	1.53 $\pm$ 0.29*
对照组	38.85 $\pm$ 3.52	41.28 $\pm$ 4.31	37.28 $\pm$ 4.17	35.64 $\pm$ 4.27	1.07 $\pm$ 0.28	1.18 $\pm$ 0.35

注:\*:与对照组治疗后比较, $P < 0.05$ 。

由表2可见,治疗前两组CD<sup>4+</sup>、CD<sup>8+</sup>及CD<sup>4+</sup>/CD<sup>8+</sup>比较,差异均无统计学意义( $t$ 分别=0.68、0.61、0.25,  $P$ 均 $> 0.05$ ),治疗后观察组的CD<sup>4+</sup>、CD<sup>4+</sup>/CD<sup>8+</sup>值高于

对照组,CD<sup>8+</sup>表达水平低于对照组( $t$ 分别=3.94、4.29、3.99,  $P$ 均 $< 0.05$ )。

### 2.3 两组患者不良反应情况比较见表3

表3 两组患者不良反应情况比较

组别	<i>n</i>	乏力/例	恶心 呕吐/例	腹胀 便秘/例	带状疱疹/例	血小板 降低/例	周围 神经病/例	总不良 反应率/%
观察组	55	3	8	9	5	6	0	56.36
对照组	55	2	7	9	4	6	1	52.73

由表3可见,两组患者均未发生严重的不良反应事件,对症治疗后均解决。两组不良反应发生率

比较,差异无统计学意义( $\chi^2=1.00, P > 0.05$ )。

### 2.4 两组治疗前后生化指标比较见表4

表4 两组治疗前后M蛋白含量、骨髓细胞含量、 $\beta 2$ -MG及Hb水平比较

组别		M蛋白含量/%	骨髓细胞含量/%	$\beta 2$ -MG/mg/L	Hb/g/L
观察组	治疗前	53.35 $\pm$ 15.32	32.37 $\pm$ 11.75	8.63 $\pm$ 0.56	70.63 $\pm$ 12.45
	治疗后	22.45 $\pm$ 8.35*	11.46 $\pm$ 5.64*	2.53 $\pm$ 0.46*	120.35 $\pm$ 15.63*
对照组	治疗前	53.54 $\pm$ 16.34	31.33 $\pm$ 11.55	8.63 $\pm$ 0.54	69.34 $\pm$ 12.65
	治疗后	32.54 $\pm$ 8.53	24.46 $\pm$ 5.63	4.46 $\pm$ 0.62	92.45 $\pm$ 15.63

注:\*:与对照组治疗后比较, $P < 0.05$ 。

由表4可见,两组患者治疗前M蛋白含量、骨髓细胞含量、 $\beta$ 2-MG、Hb比较,差异均无统计学意义( $t$ 分别=0.06、0.38、0.00、0.42,  $P$ 均 $>0.05$ );治疗后,观察组M蛋白含量、骨髓细胞含量、 $\beta$ 2-MG均低于对照组, Hb高于对照组,差异均有统计学意义( $t$ 分别=5.02、9.73、11.73、7.46,  $P$ 均 $<0.05$ )。

2.5 两组骨痛评分比较 治疗前观察组骨痛评分(8.02 $\pm$ 1.31)分,对照组(8.00 $\pm$ 1.37)分,两组比较,差异无统计学意义( $t=0.08$ ,  $P>0.05$ );治疗后观察组骨痛评分(3.13 $\pm$ 0.88)分,明显低于对照组(5.35 $\pm$ 1.04)分,差异有统计学意义( $t=12.08$ ,  $P<0.05$ )。

2.6 两组腰椎、股骨颈、全髌BMD比较见表5

表5 两组腰椎、股骨颈、全髌BMD比较/g/cm<sup>3</sup>

组别	腰椎		股骨颈		全髌	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	0.50 $\pm$ 0.10	0.82 $\pm$ 0.14*	0.43 $\pm$ 0.10	0.77 $\pm$ 0.11*	0.52 $\pm$ 0.09	0.84 $\pm$ 0.12*
对照组	0.49 $\pm$ 0.11	0.65 $\pm$ 0.13	0.44 $\pm$ 0.09	0.63 $\pm$ 0.09	0.53 $\pm$ 0.11	0.69 $\pm$ 0.10

注:\*,与对照组治疗后比较,  $P<0.05$ 。

由表5可见,治疗前两组腰椎、股骨颈、全髌BMD比较,差异均无统计学意义( $t$ 分别=0.47、0.53、0.49,  $P$ 均 $>0.05$ );治疗后,观察组腰椎、股骨颈、全髌BMD高于对照组,差异均有统计学意义( $t$ 分别=6.29、6.65、6.79,  $P$ 均 $<0.05$ )。

2.7 DU145和PC-3细胞增殖 硼替佐米对DU145和PC-3细胞增殖均有显著效果。观察组DU145细胞(29.10  $\mu$ mol/L)和PC-3细胞(28.91  $\mu$ mol/L)均高于对照组(12.53  $\mu$ mol/L、13.88  $\mu$ mol/L),差异均有统计学意义( $t$ 分别=3.98、7.10,  $P$ 均 $<0.05$ )。

### 3 讨论

前列腺癌最常见的就是骨转移,如果前列腺癌并发多处骨转移,这可能就是晚期前列腺癌。MM是目前临床中难治愈的浆细胞恶性增殖性疾病,多数患者伴有单克隆免疫球蛋白分泌,临床常见IgA型、IgG型、IgD型、轻链型、IgM型、IgE形、双克隆型及非分泌型等<sup>[13]</sup>。患者预后情况个体差异性较大,与机体免疫功能等有关。病情进展至此,患者可能失去了手术治疗的机会,这种情况建议可以用内分泌治疗、放疗、化疗等方法治疗,结合自身病情选择治疗措施<sup>[14,15]</sup>。

硼替佐米是人工合成的可逆性蛋白酶体抑制剂,通过结合泛素蛋白酶体系统点的方式抑制泛素-蛋白酶体途径上目标蛋白发挥作用;还可通过抑制核因子 $\kappa$ B的活化,加速骨髓瘤细胞的凋亡,调节细胞正常周期;并可通过降低癌细胞DNA修复能力的方式降低骨髓瘤细胞对化疗药的耐药性等作用<sup>[12,16]</sup>。相关研究发现硼替佐米联合其他抗骨髓瘤药物能够将一定的协同作用发挥出来,并且不会增加不良反应情况<sup>[17,18]</sup>,本研究结果也验证了这一点,

对照组患者治疗有效率明显低于观察组( $P<0.05$ )。由于MM的特殊发病机制,患者骨功能和免疫功能常遭到严重的破坏,且患者的不良预后情况多由免疫因子的异常表达和免疫功能的失常导致<sup>[19]</sup>。环磷酰胺是一种细胞周期非特异性药物和功能烷化剂,可有效对MM细胞进行杀伤,还可以通过抑制特异性抗原刺激淋巴细胞的母细胞转化和调控补体活性,改变机体免疫耐受或免疫低下的状态<sup>[20]</sup>。结合本研究结果来看,两组患者的免疫功能均不同程度提高,且观察组治疗后M蛋白含量、骨髓细胞含量、 $\beta$ 2-MG明显低于对照组, Hb水平明显高于对照组( $P<0.05$ ),说明联合治疗方案可明显改善患者的免疫功能,这是因为将环磷酰胺、地塞米松与硼替佐米联合,可进一步抑制肿瘤细胞介导的免疫反应,阻碍免疫球蛋白与肿瘤细胞表面抗体结合,从而改善患者机体免疫指标,提高机体免疫力。治疗后,观察组骨痛评分明显低于对照组,腰椎、股骨颈、全髌BMD高于同期对照组( $P<0.05$ ),说明出现骨转移后首先要对原发病进行有效的治疗,硼替佐米可以抑制MM合并前列腺癌的进展,从而减少骨痛的发生,避免病理性骨折。观察组DU145细胞和PC-3细胞均高于对照组( $P<0.05$ ),说明硼替佐米对DU145和PC-3细胞增殖均有显著效果,这可能是由于硼替佐米可隔绝泛素蛋白酶体,阻碍多种调节蛋白降解,从而阻碍肿瘤细胞增殖,促进肿瘤细胞凋亡。同时,硼替佐米对血管内皮细胞、肿瘤血管具有抑制作用,能够阻碍肿瘤细胞转移及黏附,影响肿瘤细胞血液供应,诱导肿瘤细胞凋亡。

综上所述,环磷酰胺联合硼替佐米及地塞米松对MM合并前列腺癌患者临床疗效更好,抑制前列

腺癌细胞DU145和PC-3增殖,副作用可控,能有效改善患者免疫功能。

#### 参考文献

- 1 Freitas PD, Ribeiror CB, Guimares DS, et al. (3,3'-Methylene)bis-2-hydroxy-1,4-naphthoquinones induce cytotoxicity against DU145 and PC3 cancer cells by inhibiting cell viability and promoting cell cycle arrest[J]. *Molecular Biology Reports*, 2021, 48(4):3253-3263.
- 2 Yamaguchi M, Yosiiike K, Watanabe H, et al. The marine factor 3,5-dihydroxy-4-methoxybenzyl alcohol suppresses growth, migration and invasion and stimulates death of metastatic human prostate cancer cells: Targeting diverse signaling processes[J]. *Anti-cancer drugs*, 2022, 33(5):424-436.
- 3 Parulava MJ, Kotovshchikov YN, Latyshev GV, et al. Synthesis of novel cytotoxic 3-azolylsteroids via Cu-catalyzed C-N coupling[J]. *Mendelevov Communications*, 2021, 31(3):359-361.
- 4 Yamaguchi M, Murata T, Ramos JW. Overexpression of regucalcin blocks the migration, invasion, and bone metastatic activity of human prostate cancer cells: Crosstalk between cancer cells and bone cells[J]. *The Prostate*, 2022, 82(10):1025-1039.
- 5 Mangosh TL, Grabowska MM, Taylor DJ. SLX4IP N-terminus dictates telomeric localization in ALT-like castration-resistant prostate cancer cell lines[J]. *The Prostate*, 2021, 81(15):1235-1251.
- 6 Rajput M, Singh R, Singh N, et al. EGFR-mediated Rad51 expression potentiates intrinsic resistance in prostate cancer via EMT and DNA repair pathways[J]. *Life Sciences*, 2021, 286(1):120031.
- 7 Vézina-Dawod, Perreault M, Guay LD, et al. Synthesis and biological evaluation of novel 1,4-benzodiazepin-3-one derivatives as potential antitumor agents against prostate cancer[J]. *Bioorgan Med Chem*, 2021, 45(10):116314.
- 8 程璐,宋丽敏,薛茹,等.多发性骨髓瘤合并骨髓纤维化患者的临床特征及预后研究[J]. *中国实验血液学杂志*, 2022, 30(1):141-145.
- 9 王丽丽,耿传营,章艳茹,等.硼替佐米治疗多发性骨髓瘤诱发MAS样病变并引起SIADH 3例报告并文献复习[J]. *中华血液学杂志*, 2022, 43(1):75-77.
- 10 廖桂新,黄丽平,丽丽.前列腺癌并骨转移误诊多发性骨髓瘤临床分析[J]. *西南军医*, 2008, 10(4):88.
- 11 张之南.血液病诊断及疗效标准[M].北京:科学出版社, 2007:165-167.
- 12 Nadeem O, Hu BY, Laubach JP, et al. Quality of life, psychological distress, and prognostic perceptions in patients with multiple myeloma[J]. *Cancer*, 2022, 128(10):1996-2004.
- 13 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)[S]. *中华内科杂志*, 2020, 59(5):341-346.
- 14 Jianbiao Zhou, Wee-Joo Chng. Novel mechanism of drug resistance to proteasome inhibitors in multiple myeloma[J]. *World J Clin Oncol*, 2019, 9:303-306.
- 15 Chen-Sin Sung. The prognostic role of beta-2 microglobulin in multiple myeloma, lymphoma and leukemia: An institution's experience[A].// World High Technology Society. Conference Abstract Book of BIT's 10th Annual World Cancer Congress-2017[C]. World High Technology Society, 2017:1.
- 16 Sekito S, Terabe T, Shibahara T, et al. Usefulness of biparametric magnetic resonance imaging combined with prostate specific antigen density in pre-biopsy detection of clinically insignificant prostate cancer[J]. *Anticancer Research*, 2021, 41(4):2183-2186.
- 17 Dingli D, Ailawadhi S, Bergsagel PL, et al. Therapy for relapsed multiple myeloma: Guidelines from the mayo stratification for myeloma and risk-adapted therapy[J]. *Mayo Clin Proc*, 2017, 92(4):578-598.
- 18 Cao X, Song Q, Sun Y, et al. A SERS-LFA biosensor combined with aptamer recognition for simultaneous detection of thrombin and PDGF-BB in prostate cancer plasma[J]. *Nanotechnol*, 2021, 32(44):445101.
- 19 Danish ML, Shah MR, Lin Y, et al. Persistent opioid use in patients with multiple myeloma post ASCT[J]. *Euro J Haematol*, 2022(6):108(6):503-509.
- 20 Wu CL, Kim M, Wu S, et al. Transperineal multiparametric magnetic resonance imaging-ultrasound fusion-targeted prostate biopsy combined with standard template improves perineural invasion detection[J]. *Human Pathol*, 2021, 117:101-107.

(收稿日期 2023-02-10)

(本文编辑 葛芳君)