

血脂水平对多发性骨髓瘤患者临床特点及预后的价值研究

张弘, 闫慧, 王伟*

青岛大学附属医院血液内科, 山东 青岛

收稿日期: 2024年2月27日; 录用日期: 2024年3月21日; 发布日期: 2024年3月28日

摘要

目的: 探讨多发性骨髓瘤(Multiple Myeloma, MM)的脂质代谢特点以及血脂水平在MM患者临床特点及预后中的价值。方法: 收集2017年7月至2023年2月青岛大学附属医院收治的初诊MM患者, 分别分析MM患者血脂水平与临床分期、免疫球蛋白分型、治疗效果以及总生存期之间的相关性。结果: 在TC、LDL、HDL、Apo-A1、Apo-B水平上, ISS分期I期患者高于II期和III期患者, 差异有统计学意义($P < 0.05$); 轻链型患者的TC、LDL、Apo-A1、Apo-B水平高于IgG型和IgA型患者, 差异有统计学意义($P < 0.05$), IgG型患者的TC、LDL、Apo-B水平高于IgA型患者, 差异有统计学意义($P < 0.05$); 经过四周期治疗后, 缓解组患者的血脂相关指标水平较治疗前升高, 差异有统计学意义($P < 0.05$); TC、LDL、Apo-A1、Apo-B低水平组患者总生存期更短, 预后更差($P < 0.05$)。结论: 血脂水平在MM患者临床特点及预后中具有重要意义。

关键词

多发性骨髓瘤, 血脂水平, 临床特点, 预后

Study on the Value of Blood Lipid Level in the Clinical Characteristics and Prognosis of Patients with Multiple Myeloma

Hong Zhang, Hui Yan, Wei Wang*

Department of Hematology, The Affiliated Hospital of Qingdao University, Qingdao Shandong

Received: Feb. 27th, 2024; accepted: Mar. 21st, 2024; published: Mar. 28th, 2024

*通讯作者。

Abstract

Objective: To investigate the characteristics of lipid metabolism in multiple myeloma and the value of blood lipid levels in the clinical characteristics and prognosis of patients with multiple myeloma. **Methods:** We collected the patients with newly diagnosed multiple myeloma admitted to the Affiliated Hospital of Qingdao University from July 2017 to February 2023. The correlation between blood lipid levels and clinical stage, immunoglobulin typing, treatment effect and overall survival of patients with multiple myeloma was analyzed. **Results:** The levels of TC, LDL, HDL, Apo-A1 and Apo-B in patients with ISS stage I were higher than those in patients with ISS stage II and III, and the difference was statistically significant ($P < 0.05$). The levels of TC, LDL, Apo-A1 and Apo-B in patients with light chain type were higher than those in patients with IgG type and IgA type, and the difference was statistically significant ($P < 0.05$). The levels of TC, LDL and Apo-B in patients with IgG type were higher than those in patients with IgA type, and the difference was statistically significant ($P < 0.05$). After four cycles of treatment, the levels of blood lipid related indicators in the remission group were higher than those before treatment, and the difference was statistically significant ($P < 0.05$). The patients with low levels of TC, LDL, Apo-A1, and Apo-B had shorter overall survival and worse prognosis ($P < 0.05$). **Conclusion:** Blood lipid levels are of great significance in the clinical characteristics and prognosis of patients with multiple myeloma.

Keywords

Multiple Myeloma, Blood Lipid Level, Clinical Characteristics, Prognosis

Copyright © 2024 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

多发性骨髓瘤(Multiple Myeloma, MM)约占所有血液系统恶性肿瘤的 15%,为血液系统第二常见恶性肿瘤,其特征为非典型浆细胞的异常增殖[1][2],同时伴有无功能免疫球蛋白的大量生成,肿瘤细胞和免疫球蛋白的异常浸润常导致 CRAB 症状的发生,主要包括高钙血症、肾功能不全、贫血以及骨破坏[3]。尽管 MM 确切的发病机制目前仍不清楚,但以往的研究已经证实 MM 的发生发展与脂质代谢异常也密切相关[4],例如最近在 Choi 的一项大型队列研究中证实了,较低的脂蛋白水平与 MM 的患病风险增加有关[5],并且, Lim 的研究首先证实了 MM 中骨代谢功能障碍与脂质代谢异常的关联性,以及脂质代谢异常对 MM 的免疫细胞功能、肿瘤微环境和耐药性的影响[6]。通过以往的研究我们已经知道了血脂水平的紊乱与 MM 的发生发展之间存在联系,但在 MM 中血脂水平具体如何变化仍是未知的。本研究通过回顾性分析初诊 MM 患者的临床数据,探讨了不同分期、不同分型 MM 患者之间血脂水平的差异,以及血脂水平对 MM 患者治疗效果及预后的影响。

2. 资料与方法

2.1. 一般资料

2017 年 7 月至 2023 年 2 月期间共有 600 余例初诊 MM 患者就诊于青岛大学附属医院,其中符合纳入与排除标准的共 89 例。纳入标准:患者骨髓涂片和活检提示骨髓瘤细胞比例 $\geq 10\%$ 或者骨相关或髓外

组织病灶活检证实为浆细胞瘤(引用《中国多发性骨髓瘤诊治指南(2022年修订)》);治疗前进行过血脂分析检测。排除标准:甲状腺功能异常,包括甲亢和甲减;肾病综合征或蛋白尿(尿蛋白排泄量 $> 0.5 \text{ g}/24\text{h}$);营养不良或肥胖状态;慢性腹泻或吸收不良;家族性高脂血症;服用影响脂质代谢的药物;合并其他恶性肿瘤。

2.2. 研究方法

分别比较不同临床分期、不同免疫球蛋白分型的MM患者之间血脂水平的差异。患者经过四周期化疗后,依据国际骨髓瘤工作组制定的疗效标准对治疗效果进行评价,分析治疗前后患者血脂水平的变化是否与治疗效果之间存在关联。通过电话联系或查询住院病历方式对患者进行随访,随访截止时间为2023年10月,统计患者的总生存期。根据受试者工作特征曲线分别计算各个血脂相关指标的截断值,以截断值为分界将患者分为高水平组和低水平组,分别比较两组患者的总生存期是否存在统计学差异。

2.3. 统计学分析

应用SPSS 28.0软件对数据进行统计学分析,应用Shapiro-Wilk检验判断计量资料是否符合正态分布。对于符合正态分布的计量资料,用均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,两组之间比较采用独立样本t检验,多组间比较采用单因素方差分析;对于不符合正态分布的计量资料,则用中位数(P25%, P75%)表示,两组之间比较采用Mann-Whitney U检验,多组间比较采用Kruskal-Wallis H检验。应用Kaplan-Meier法计算生存率,两组之间比较采用Log-rank检验。 $P < 0.05$ 被认为差异有统计学意义。

3. 结果

3.1. 不同临床分期的MM患者血脂水平比较

本研究的ISS分期中,I期患者有23例,II期患者有48例,III期患者有18例。在TC、LDL、HDL、Apo-A1、Apo-B水平上,I期患者高于II期和III期患者,差异有统计学意义($P < 0.05$),II期和III期患者比较差异无统计学意义($P > 0.05$);而在TG水平上,I期、II期和III期患者三组间差异无统计学意义($P > 0.05$)(表1)。

Table 1. Comparison of blood lipid levels in MM patients with different clinical stages

表1. 不同临床分期的MM患者血脂水平比较

ISS 分期	TC (mmol/L)	TG (mmol/L)	LDL (mmol/L)	HDL (mmol/L)	Apo-A1 (g/L)	Apo-B (g/L)
I	4.52 ± 1.12	1.03 (0.72, 1.53)	2.67 ± 0.94	1.30 ± 0.37	1.35 ± 0.28	0.86 ± 0.28
II	3.09 ± 1.10	0.96 (0.62, 1.50)	1.73 ± 0.82	0.85 ± 0.28	0.96 ± 0.27	0.60 ± 0.25
III	3.05 ± 1.01	1.04 (0.77, 1.27)	1.59 ± 0.73	0.97 ± 0.34	1.07 ± 0.28	0.53 ± 0.23

3.2. 不同分型的MM患者血脂水平比较

本研究中,IgG型患者有59例,占66.29%,IgA型患者有21例,占23.60%,轻链型患者有6例,占6.74%,不分泌型患者有3例,占3.37%。轻链型患者的TC、LDL、Apo-A1、Apo-B水平高于IgG型和IgA型患者,差异有统计学意义($P < 0.05$);IgG型患者的TC、LDL、Apo-B水平高于IgA型患者,差异有统计学意义($P < 0.05$);其余指标不同类型之间差异不具有统计学意义($P > 0.05$)(表2)。

Table 2. Comparison of blood lipid levels in patients with different types of MM
表 2. 不同分型的 MM 患者血脂水平比较

分型	TC (mmol/L)	TG (mmol/L)	LDL (mmol/L)	HDL (mmol/L)	Apo-A1 (g/L)	Apo-B (g/L)
IgA 型	2.66 ± 1.15	0.88 (0.62, 1.45)	1.33 ± 0.79	0.85 ± 0.31	0.97 ± 0.26	0.48 ± 0.25
IgG 型	3.56 ± 1.11	1.01 (0.67, 1.36)	2.03 ± 0.85	1.00 ± 0.35	1.08 ± 0.32	0.67 ± 0.25
轻链型	5.12 ± 1.03	1.30 (0.81, 3.42)	3.21 ± 0.80	1.37 ± 0.51	1.44 ± 0.27	1.04 ± 0.22

3.3. 缓解组与未缓解组治疗前后 MM 患者的血脂水平比较

本研究中有 69 例 MM 患者应用一线化疗方案至少化疗四周期以上, 其余 20 例患者因自身原因中途停止治疗。69 例患者经过四周期化疗后, 有 62 例患者达到缓解状态, 包括完全缓解、非常好的部分缓解、部分缓解, 占 89.86%, 其余 7 例患者病情稳定或出现进展, 占 10.14%。结果发现, 缓解组患者治疗后的血脂相关指标水平较治疗前升高, 差异有统计学意义($P < 0.05$) (表 3); 而未缓解组患者治疗后的血脂相关指标水平与治疗前相比同样升高, 但差异不具有统计学意义($P > 0.05$) (表 4)。

Table 3. Comparison of blood lipid levels of patients with MM in remission group before and after treatment
表 3. 缓解组 MM 患者治疗前后的血脂水平比较

	TC (mmol/L)	TG (mmol/L)	LDL (mmol/L)	HDL (mmol/L)	Apo-A1 (g/L)	Apo-B (g/L)
治疗前	3.34 ± 1.21	0.95 (0.61, 1.51)	1.86 ± 0.90	0.96 ± 0.34	1.07 ± 0.30	0.63 ± 0.27
治疗后	5.32 ± 1.13	1.22 (0.89, 1.92)	3.16 ± 0.88	1.55 ± 0.36	1.61 ± 0.36	0.99 ± 0.27
P	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00

Table 4. Comparison of blood lipid levels of patients with MM in non remission group before and after treatment
表 4. 未缓解组 MM 患者治疗前后的血脂水平比较

	TC (mmol/L)	TG (mmol/L)	LDL (mmol/L)	HDL (mmol/L)	Apo-A1 (g/L)	Apo-B (g/L)
治疗前	3.56 ± 1.19	1.08 (0.75, 2.31)	2.12 ± 0.91	0.94 ± 0.43	1.02 ± 0.49	0.68 ± 0.29
治疗后	4.18 ± 1.24	1.17 (0.95, 1.43)	2.44 ± 0.96	1.19 ± 0.56	1.33 ± 0.48	0.77 ± 0.29
P	0.36	0.71	0.53	0.36	0.24	0.56

3.4. 不同血脂水平 MM 患者生存情况比较

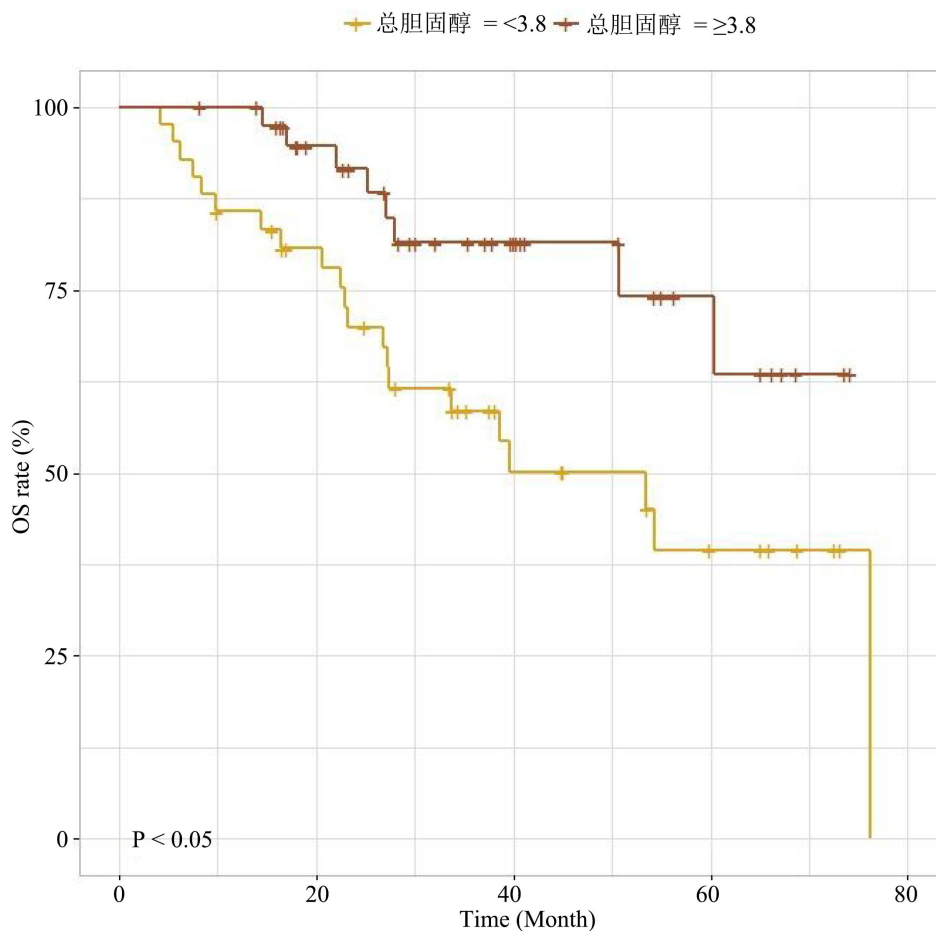
本研究随访至 2023 年 10 月结束, 期间有 3 例患者因更换住址和联系电话失访, 患者的中位随访时间是 32.2 个月。研究结束时有 29 例患者死亡, 患者的中位总生存期是 76.0 个月。根据 MM 患者血脂相

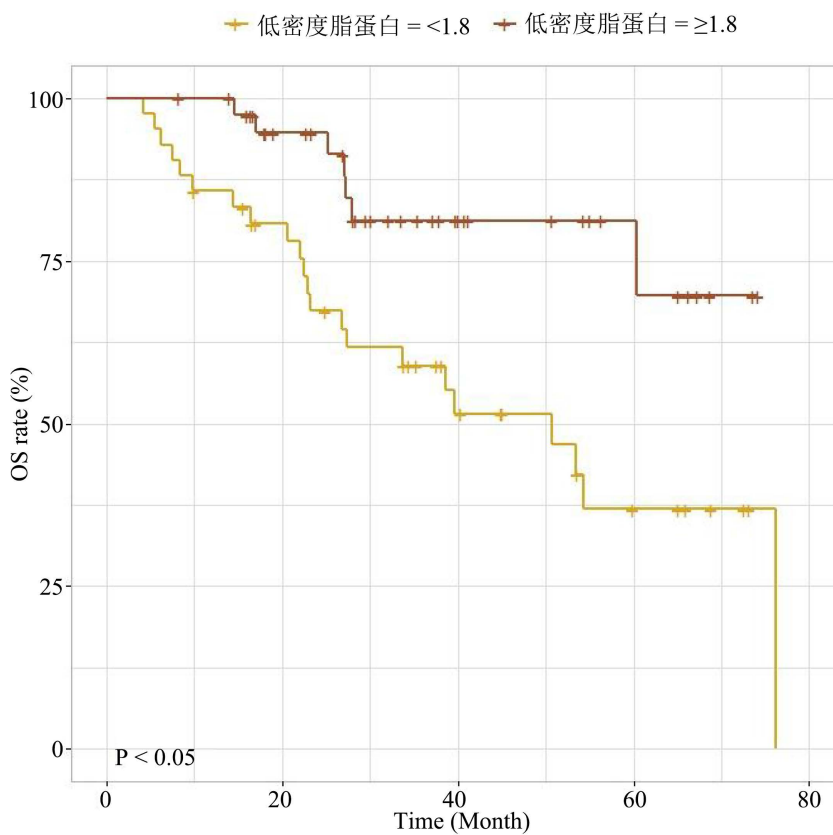
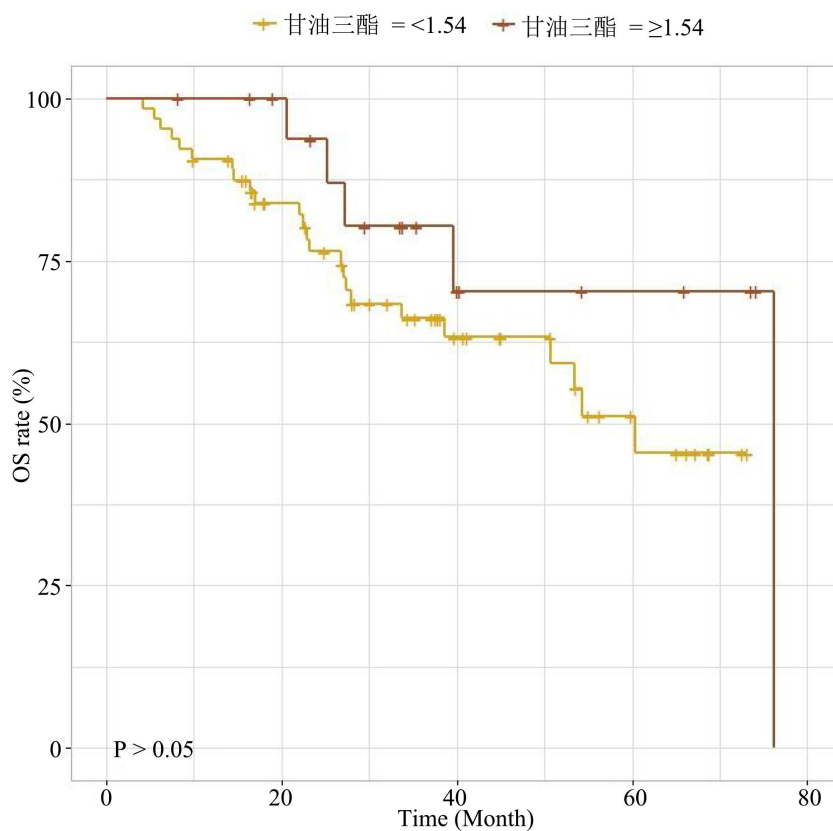
关指标的受试者工作特征曲线，当约登指数最大时对应的截断值分别为 3.48 mmol/L (TC)，1.54 mmol/L (TG)，1.80 mmol/L (LDL)，0.69 mmol/L (HDL)，1.28 g/L (Apo-A1)，0.65 g/L (Apo-B)，以截断值为分界，可将 MM 患者分为高水平组和低水平组。在 TC、LDL、Apo-A1、Apo-B 的分组中，两组总生存期比较差异有统计学差异($P < 0.05$)；而在 TG、HDL 的分组中，两组总生存期比较差异无统计学意义($P > 0.05$) (表 5、图 1)。

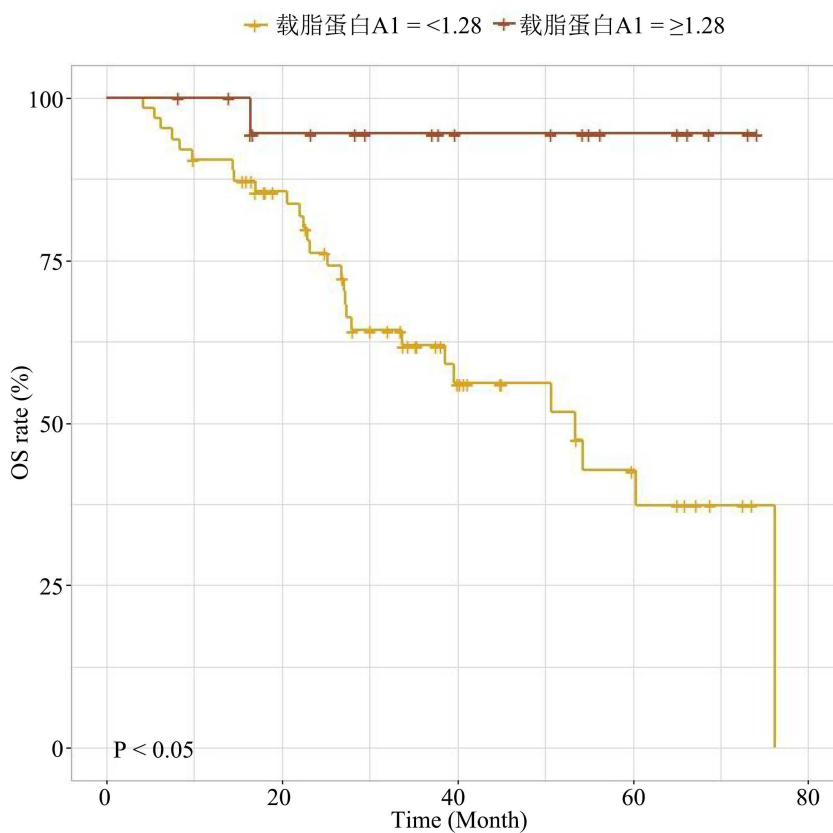
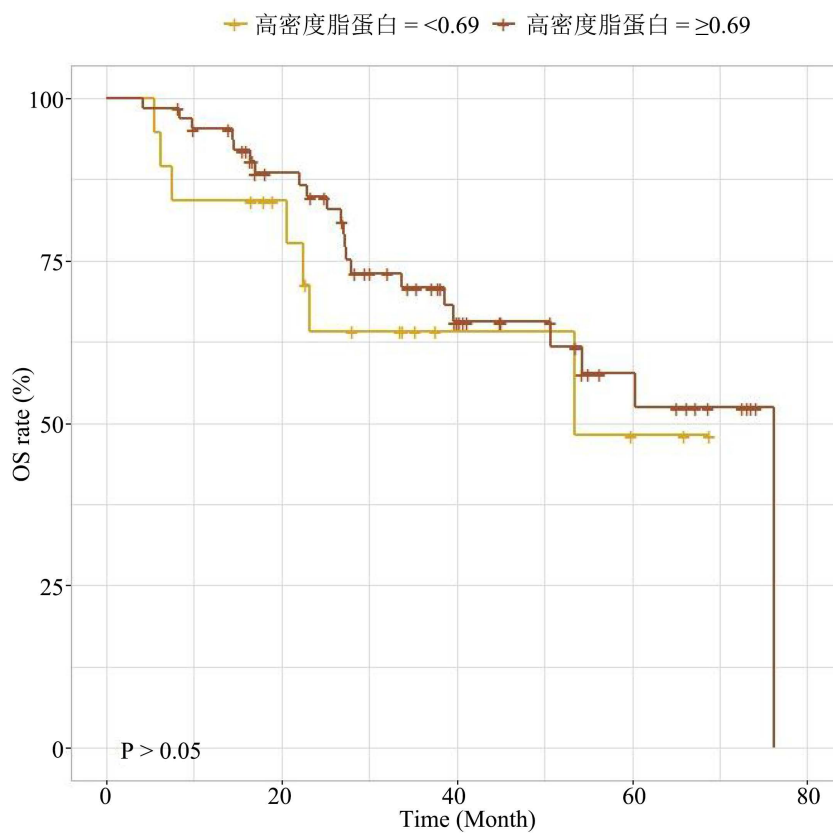
Table 5. Comparison of survival of MM patients with different blood lipid levels

表 5. 不同血脂水平的 MM 患者生存情况比较

	低水平组中位生存期 (月)	高水平组中位生存期 (月)	P
TC	53.5		0.01
TG	60.4	76.1	0.18
LDL	50.7		0.00
HDL	53.5	76.1	0.44
Apo-A1	53.5		0.00
Apo-B	39.6		0.00







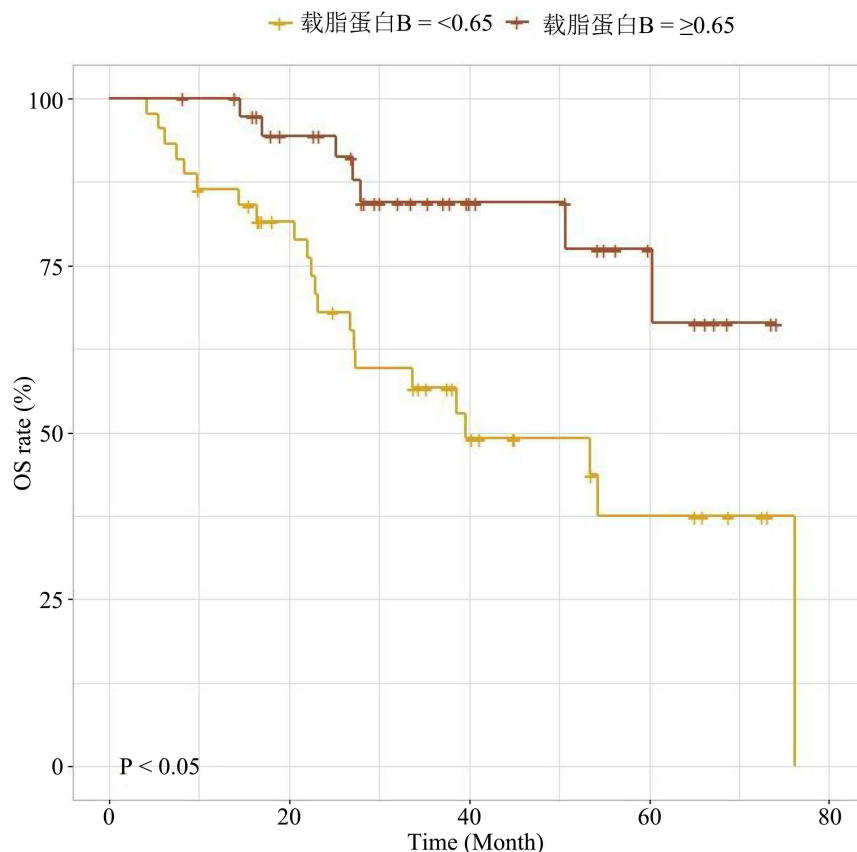


Figure 1. Overall survival curve of MM patients with different blood lipid levels
图 1. 不同血脂水平 MM 患者的总生存期曲线

4. 讨论

MM 作为血液系统第二常见恶性肿瘤，占有血液系统恶性肿瘤的 15% 左右，其特征为非典型浆细胞增殖，导致正常造血功能受损、肾脏、骨骼疾病以及各种器官特异性损伤[2]。蛋白酶体抑制剂、CAR-T 细胞治疗、免疫调节药物等治疗方式的出现在很大程度上改善了患者的预后，提高了患者的生存率，但 MM 的高复发率仍使得 MM 难以治愈[7]。目前 MM 的病因仍是未知的，但通过以往的研究已经证实 MM 的进展与血脂水平密切相关[8] [9]，并且降血脂药物他汀对 MM 显示出了一定的治疗作用[10] [11] [12] [13]。

本研究分析显示，相较于 II 期和 III 期患者，I 期患者 TC、LDL、HDL、Apo-A1、Apo-B 水平更高，而 II 期和 III 期患者 TC、LDL、HDL、Apo-A1、Apo-B 水平无明显差异，提示早期 MM 患者的血脂水平高于晚期患者，血脂水平在一定程度上可用于指导疾病分期。 β 2-微球蛋白存在于多种体液中，包括尿液、血液、脑脊液等，其被肾小球过滤，经肾小管重吸收到上皮细胞内被分解，因而，在健康体内其水平较低[14] [15]。当 MM 发生时，恶性浆细胞及肿瘤细胞产生的单克隆免疫球蛋白在肾脏蓄积时，将对肾功能造成损伤，导致血浆中 β 2-微球蛋白水平异常增高[16]。同时，当细胞发生恶变时， β 2-微球蛋白的合成速度也会随之增加，从而使得更多的 β 2-微球蛋白被释放入血[17]。因此， β 2-微球蛋白是评估 MM 的严重程度的重要指标之一[18]，当 MM 肿瘤细胞在大量合成 β 2-微球蛋白时加速了对血脂的利用[19] [20]。在本研究中继续分析了最常见 MM 分型(主要包括 IgG 型、IgA 型、轻链型)与血脂水平之间的关系，结果显示，轻链型 MM 患者的 TC、LDL、Apo-A1、Apo-B 水平明显高于 IgG 和 IgA 型患者，IgG 型患

者的 TC、LDL、Apo-B 水平明显高于 IgA 型患者，而其余血脂相关指标在不同类型 MM 之间差异无统计学意义。这或许是由于轻链型 MM 肿瘤细胞分化程度最低，并且增殖迅速，因而导致了肾功能损害最为严重，从而对脂质代谢造成了影响。提示不同类型的 MM 患者之间血脂水平存在差异，血脂水平可作为一种 MM 分型的辅助手段。

本研究中的 MM 患者采用的化疗方案以硼替佐米或沙利度胺或来那度胺为基础，主要包括 VD、VTD、VRD、RD 或 DT 方案。结果显示，缓解组患者经四周期化疗后，血脂相关指标水平均较治疗前升高，而未缓解组化疗后血脂相关水平与化疗前差异无统计学意义。血脂相关指标水平在化疗缓解组中升高，这提示我们 MM 患者血脂水平变化可能与疾病缓解程度之间存在一定的联系，或许血脂水平变化对于患者化疗效果具有疗效评价作用。因此，在后续 MM 的治疗方案中，也许可以通过调控血脂水平来影响 MM 的治疗效果及预后。此外，我们还进一步分析了血脂水平对 MM 患者总生存期的影响，生存分析结果显示，TC、LDL、Apo-A1、Apo-B 水平对患者总生存期有显著影响($P < 0.05$)，TC、LDL、Apo-A1、Apo-B 低水平组患者总生存期更短，预后更差($P < 0.05$)。以上结果表明，低血脂水平与 MM 的治疗效果差、预后差、生存期短密切相关。其中，Apo-A1 在 MM 的进展中起着重要作用。以往关于 Apo-A1 的相关研究结果显示，血浆中 Apo-A1 高的 MM 患者有更好的总生存率和无进展生存期[21]，其机制或许与 Apo-A1 可间接改变巨噬细胞和其他免疫细胞的功能来发挥其抗 MM 作用有关[22]。另外，以往的文献以及我们的研究结果表明，TC、LDL、HDL 等血脂水平的下降随着 MM 的严重程度增加而增加，其机制或许是当肿瘤细胞恶性程度增加时，肿瘤细胞的增殖能力和转移能力也随之增强[23] [24]，对胆固醇的需求量和摄取量增加，从而导致了外周血中胆固醇水平的下降；当细胞发生恶变时，肿瘤细胞中的 LDL-R mRNA 的表达也随之增加，而 LDL-R 的主要功能为清除外周循环中的 LDL，因此，当肿瘤细胞恶性程度增加时，外周血中的 LDL 水平也降低[25]，在 Tirado-Vélez 的研究中也同样证实了 MM 患者中低 LDL 血浆水平可能是骨髓瘤细胞对 LDL 摄取增加所导致的[26]。在 Tosi 的研究中证实，HDL 在调节造血系统的稳态及造血细胞增殖方面发挥着重要作用，当 HDL 水平降低时，MM 的恶性程度会增加，其原因可能是由于 MM 肿瘤细胞上清道夫受体 B 类(SR-BI)表达上调，该受体可将细胞外的 HDL 上的胆固醇酯摄取到细胞质中，导致血浆 HDL 水平显著降低[27]，而 HDL 可以通过抑制 IL-3 和 GM-CSF 等发挥抗肿瘤作用[28] [29]。

本研究存在以下几项缺点：1) 因为排除标准较多导致收集的多发性骨髓瘤病例数较少，需要多中心更大样本量来进一步验证得出的结论；2) 收集的多发性骨髓瘤病例只包括 IgG 型、IgA 型、轻链型以及不分泌型，血脂水平与该疾病临床特点的关系是否同样适用于其他类型的患者需要更全面的研究确认；3) 选取多发性骨髓瘤患者初诊时的血脂相关指标进行研究，但在疾病进程中血脂水平是动态变化着的，这会影响到本研究有关预后的相关性分析结果。4) 由于时间限制，大部分病例随访时间较短未追踪到患者结局事件的发生，未来需要持续时间更长的研究去开展有关多发性骨髓瘤患者血脂水平的生存分析。

参考文献

- [1] Kazandjian, D. (2016) Multiple Myeloma Epidemiology and Survival: A Unique Malignancy. *Seminars in Oncology*, **43**, 676-681. <https://doi.org/10.1053/j.seminoncol.2016.11.004>
- [2] Kumar, S.K., Rajkumar, V., Kyle, R.A., et al. (2017) Multiple Myeloma. *Nature Reviews Disease Primers*, **3**, Article No. 17046. <https://doi.org/10.1038/nrdp.2017.46>
- [3] Rajkumar, S.V., Dimopoulos, M.A., Palumbo, A., et al. (2014) International Myeloma Working Group Updated Criteria for the Diagnosis of Multiple Myeloma. *The Lancet Oncology*, **15**, e538-e548. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(14\)70442-5](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(14)70442-5)
- [4] Lazaris, V., Hatziri, A., Symeonidis, A., et al. (2021) The Lipoprotein Transport System in the Pathogenesis of Multiple Myeloma: Advances and Challenges. *Frontiers in Oncology*, **11**, Article 638288. <https://doi.org/10.3389/fonc.2021.638288>
- [5] Choi, T., Choi, I.Y., Han, K., et al. (2021) Lipid Level, Lipid Variability, and Risk of Multiple Myeloma: A Nation-

- wide Population-Based Study of 3,527,776 Subjects. *Cancers*, **13**, Article 540. <https://doi.org/10.3390/cancers13030540>
- [6] Lim, J.S.L., Chong, P.S.Y. and Chng, W.J. (2022) Metabolic Vulnerabilities in Multiple Myeloma. *Cancers*, **14**, Article 1905. <https://doi.org/10.3390/cancers14081905>
- [7] Rajkumar, S.V. (2016) Myeloma Today: Disease Definitions and Treatment Advances. *American Journal of Hematology*, **91**, 90-100. <https://doi.org/10.1002/ajh.24236>
- [8] Dmoszyńska, A., Podhorecka, M., Roliński, J., et al. (2004) Influence of Lovastatin on BCL-2 and BAX Expression by Plasma Cells and T Lymphocytes in Short-Term Cultures of Multiple Myeloma Bone Marrow Mononuclear Cells. *Polish Journal of Pharmacology*, **56**, 485-489.
- [9] Van der Spek, E., Bloem, A.C., Van de Donk, N.W., et al. (2006) Dose-Finding Study of High-Dose Simvastatin Combined with Standard Chemotherapy in Patients with Relapsed or Refractory Myeloma or Lymphoma. *Haematologica*, **91**, 542-545.
- [10] Dai, Y., Khanna, P., Chen, S., et al. (2007) Statins Synergistically Potentiate 7-Hydroxystaurosporine (UCN-01) Lethality in Human Leukemia and Myeloma Cells by Disrupting Ras Farnesylation and Activation. *Blood*, **109**, 4415-4423. <https://doi.org/10.1182/blood-2006-09-047076>
- [11] Jánosi, J., Sebestyén, A., Bocsi, J., et al. (2004) Mevastatin-Induced Apoptosis and Growth Suppression in U266 Myeloma Cells. *Anticancer Research*, **24**, 1817-1822.
- [12] Otsuki, T., Sakaguchi, H., Hatayama, T., et al. (2004) Effects of an HMG-CoA Reductase Inhibitor, Simvastatin, on Human Myeloma Cells. *Oncology Reports*, **11**, 1053-1058. <https://doi.org/10.3892/or.11.5.1053>
- [13] Schmidmaier, R., Baumann, P., Simsek, M., et al. (2004) The HMG-CoA Reductase Inhibitor Simvastatin Overcomes Cell Adhesion-Mediated Drug Resistance in Multiple Myeloma by Geranylgeranylation of Rho Protein and Activation of Rho Kinase. *Blood*, **104**, 1825-1832. <https://doi.org/10.1182/blood-2003-12-4218>
- [14] 王丽, 赵艳莉, 金瑄, 等. 多发性骨髓瘤患者的血清 β 2-MG、TNF- α 、IL-6 水平及其临床意义[J]. 海南医学, 2020, 31(12): 1527-1529.
- [15] 叶筱颖, 王子峰, 张娟, 等. 多发性骨髓瘤患者肺部感染病原菌分布特征及血清 β 2-MG、CRP 对肺部感染的诊断价值[J]. 中国病原生物学杂志, 2021, 16(9): 1069-1072.
- [16] 费晓莉, 章帆, 张开基, 等. IL-32, Cys-C 和 β 2-MG 在多发性骨髓瘤患者外周血中的表达[J]. 西南大学学报(自然科学版), 2021, 43(3): 30-35.
- [17] 张勇军. β 2-微球蛋白在肿瘤诊断和监测中的应用价值[J]. 检验医学与临床, 2013, 10(6): 699+701.
- [18] 左立辉, 李四强, 秦伟, 等. 血清 SCD54、Presepsin 水平对多发性骨髓瘤的诊断价值及与患者预后的关系[J]. 国际检验医学杂志, 2022, 43(9): 1124-1128.
- [19] 蔡宜诺, 刘景华, 王吉刚, 等. 新诊断多发性骨髓瘤肾功能亚型组间细胞遗传学及生化特点比较[J]. 现代肿瘤医学, 2022, 30(9): 1664-1667.
- [20] 崔珺, 朱红青, 刘凌泉, 等. 不同剂量硼替佐米联合地塞米松对多发性骨髓瘤 T 细胞亚群及血清 C 反应蛋白、 β 2-微球蛋白的影响[J]. 现代生物医学进展, 2020, 20(9): 1720-1723.
- [21] Liang, L., Li, J., Fu, H., et al. (2019) Identification of High Serum Apolipoprotein A1 as a Favorable Prognostic Indicator in Patients with Multiple Myeloma. *Journal of Cancer*, **10**, 4852-4859. <https://doi.org/10.7150/jca.31357>
- [22] Zamanian-Daryoush, M., Lindner, D., Tallant, T.C., et al. (2013) The Cardioprotective Protein Apolipoprotein A1 Promotes Potent Anti-Tumorigenic Effects. *The Journal of Biological Chemistry*, **288**, 21237-21252. <https://doi.org/10.1074/jbc.M113.468967>
- [23] Clark, D.M. and Lampert, I.A. (1990) Apoptosis Is a Common Histopathological Finding in Myelodysplasia: The Correlate of Ineffective Haematopoiesis. *Leukemia & Lymphoma*, **2**, 415-418. <https://doi.org/10.3109/10428199009069295>
- [24] Raza, A., Alvi, S., Broady-Robinson, L., et al. (1997) Cell Cycle Kinetic Studies in 68 Patients with Myelodysplastic Syndromes Following Intravenous Iodo- and/or Bromodeoxyuridine. *Experimental Hematology*, **25**, 530-535.
- [25] Kesaniemi, Y.A., Witztum, J.L. and Steinbrecher, U.P. (1983) Receptor-Mediated Catabolism of Low Density Lipoprotein in Man. Quantitation Using Glucosylated Low Density Lipoprotein. *The Journal of Clinical Investigation*, **71**, 950-959. <https://doi.org/10.1172/JCI110849>
- [26] Tirado-Vélez, J.M., Benítez-Rondán, A., Cózar-Castellano, I., et al. (2012) Low-Density Lipoprotein Cholesterol Suppresses Apoptosis in Human Multiple Myeloma Cells. *Annals of Hematology*, **91**, 83-88. <https://doi.org/10.1007/s00277-011-1246-8>
- [27] Tosi, M.R. and Tugnoli, V. (2005) Cholesteryl Esters in Malignancy. *Clinica Chimica Acta, International Journal of*

Clinical Chemistry, **359**, 27-45. <https://doi.org/10.1016/j.cccn.2005.04.003>

- [28] Ganjali, S., Banach, M., Pirro, M., *et al.* (2021) HDL and Cancer—Causality Still Needs to Be Confirmed? Update 2020. *Seminars in Cancer Biology*, **73**, 169-177. <https://doi.org/10.1016/j.semcancer.2020.10.007>
- [29] Yvan-Charvet, L., Pagler, T., Gautier, E.L., *et al.* (2010) ATP-Binding Cassette Transporters and HDL Suppress Hematopoietic Stem Cell Proliferation. *Science*, **328**, 1689-1693. <https://doi.org/10.1126/science.1189731>