

## MEF2C基因在成人急性髓系白血病患者中的表达及其临床意义

颜灵芝 陈苏宁 何雪峰 赵昀 张秀艳 吴丽丽 平娜娜 许小宇  
孙爱宁 仇惠英 唐晓文 韩悦 傅琤琤 金正明 苗瞄 吴德沛

**Expression level and clinical significance of MEF2C gene in adult acute myeloid leukemia** Yan Lingzhi, Chen Suning, He Xuefeng, Zhao Yun, Zhang Xiuyan, Wu Lili, Ping Na'na, Xu Xiaoyu, Sun Aining, Qiu Huiying, Tang Xiaowen, Han Yue, Fu Chengcheng, Jin Zhengming, Miao Miao, Wu Depei  
Corresponding author: Wu Depei, Department of Hematology, The First Affiliated Hospital of Soochow University, Jiangsu Institute of Hematology, Institute of Blood and Marrow Transplantation, Key Laboratory of Thrombosis and Hemostasis of Ministry of Health, Collaborative Innovation Center of Hematology, Key Laboratory of Stem Cells and Biomedical Materials of Jiangsu Province and Chinese Ministry of Science and Technology, Suzhou 215006, China. Email: wudepei@suda.edu.cn

肌细胞增强子2(myocyte enhancer factor 2, MEF2)属于MADS超家族,其蛋白N端都具有一个保守的MADS盒和MEF结构域序列,包含MEF2A、MEF2B、MEF2C和MEF2D 4个家族成员<sup>[1]</sup>。其中,MEF2C是一种重要的转录因子,其编码基因位于染色体5q14.3,在不同的转录复合体中呈现不同程度的表达,在骨骼肌和心肌的分化发育过程中起重要作用<sup>[2-4]</sup>。近年来研究发现在急性T淋巴细胞白血病患者中存在MEF2C基因重排和表达水平的异常,并对白血病的发病起重要作用<sup>[5-7]</sup>。为进一步了解MEF2C基因在急性髓系白血病(AML)中的作用,我们检测了67例初发成人AML患者MEF2C mRNA的表达水平,以探讨其临床意义。

### 病例与方法

#### 一、病例资料

2009年7月至2013年7月就诊于苏州大学附属第一医

院血液科经MICM分型确诊的67例初发成人( $\geq 14$ 岁)AML( $M_3$ 除外)患者,其中男39例,女28例,男女比为1.39:1,中位年龄41(17~77)岁,52例(77.6%)患者初发时骨髓白血病细胞 $> 0.800$ 。AML的诊断和疗效判定符合《成人急性髓系白血病(非急性早幼粒细胞白血病)中国诊疗指南(2017年版)》标准<sup>[8]</sup>。根据FAB分型: $M_0$  1例、 $M_1$  19例、 $M_2$  23例、 $M_4$  9例、 $M_5$  14例、 $M_6$  1例。全部患者均在我中心进行至少1个疗程以上的治疗,初次诱导采用IA或DA(去甲氧柔红霉素/柔红霉素+阿糖胞苷)标准化疗方案,获得完全缓解(CR)后根据危险度分层进行巩固治疗,低中危患者以中高剂量阿糖胞苷为主的方案巩固治疗3~4个疗程或行自体造血干细胞移植,有合适供者的高危组患者在巩固治疗1~2个疗程后行异基因造血干细胞移植。收集上述患者初诊时冻存骨髓单个核细胞(BMMNC)标本,同时留取12例健康志愿者骨髓液作为正常对照。资料和标本的获得征得研究对象知情同意,研究经苏州大学附属第一医院医学伦理委员会批准。

#### 二、主要试剂及仪器

MEF2C和GAPDH荧光定量PCR探针购自美国Applied Biosystems公司,Ficoll淋巴细胞分离液、TRIzol试剂盒、逆转录试剂盒均购自大连宝生物工程有限公司,PCR Master Mix购自美国Promega公司,7500型实时荧光定量PCR(RQ-PCR)仪为美国Applied Biosystems公司产品。

#### 三、RQ-PCR检测MEF2C基因表达

1. 总RNA提取:取患者骨髓2~5 ml,肝素抗凝,用Ficoll淋巴细胞分离液分离单个核细胞,取 $(5 \sim 10) \times 10^6$ 个细胞,按TRIzol试剂盒操作说明书进行操作,提取总RNA,核酸蛋白定量仪检测RNA的质量和浓度, $A_{260}/A_{280}$ 比值介于1.8~2.0。

2. cDNA链的合成:逆转录反应总体积为40  $\mu$ l:标本总RNA 4  $\mu$ g,六种随机引物100 ng,5 $\times$ 逆转录缓冲液8  $\mu$ l,10 mmol/L dNTP 2  $\mu$ l, RNasin 50 U, M-MLV 30 U。37  $^{\circ}$ C 60 min, 95  $^{\circ}$ C 5 min, -20  $^{\circ}$ C保存备用。

3. RQ-PCR检测MEF2C mRNA水平:以GAPDH为内参。反应体系20  $\mu$ l:5 $\times$ Buffer 4  $\mu$ l, Mg<sup>2+</sup> 0.24  $\mu$ l, dNTP 0.6  $\mu$ l, MEF2C基因荧光定量探针1  $\mu$ l, Taq DNA聚合酶0.2  $\mu$ l, cDNA 2  $\mu$ l, ddH<sub>2</sub>O 11.96  $\mu$ l。每个样本设3个复孔,每板均设阴性及阳性对照。反应条件:50  $^{\circ}$ C, 2 min;预变性95  $^{\circ}$ C, 10 min;变性95  $^{\circ}$ C, 15 s;退火60  $^{\circ}$ C, 60 s;45个循环。荧光收集设置在60  $^{\circ}$ C退火阶段。

DOI:10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2018.08.015

基金项目:国家自然科学基金(81100372);江苏省自然科学基金(BK20160342)

作者单位:215006 苏州大学附属第一医院血液科、江苏省血液研究所,苏州大学造血干细胞移植研究所;卫生部血栓与止血重点实验室,血液学协同创新中心,江苏省干细胞与生物医用材料重点实验室(颜灵芝、陈苏宁、何雪峰、吴丽丽、平娜娜、许小宇、孙爱宁、仇惠英、唐晓文、韩悦、傅琤琤、金正明、苗瞄、吴德沛);苏州大学唐仲英血液学研究中心(赵昀、张秀艳)

通信作者:吴德沛,Email:wudepei@suda.edu.cn

4. 计算方法:MEF2C 的相对定量结果以  $2^{-\Delta\Delta Ct}$  公式计算,  
 $\Delta\Delta Ct = Ct_{MEF2C} - Ct_{GAPDH}$

#### 四、随访

随访资料通过查阅病历和电话随访获得,观察患者复发及生存情况。随访截止日期为 2015 年 12 月,中位随访 26 (0.1~77)个月。无事件生存(EFS)时间定义为自患者确诊之日起至化疗失败、复发、死亡或末次随访日期,总生存(OS)时间定义为自确诊之日起至患者死亡(任何原因)或末次随访日期。

#### 五、统计学处理

数据采用 SPSS 16.0 软件进行统计分析。计量资料的组间比较使用独立或相关的秩和检验,数据以中位数(最小值~最大值)表示;率的比较,采用 Fisher 确切概率法。生存的评估采用 Kaplan-Meier 生存分析,组间比较采用 Log-rank 检验。以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 结 果

1. 初发 AML 患者 BMMNC MEF2C mRNA 表达:AML 组 MEF2C mRNA 的中位表达水平为  $18.22(0.42 \sim 137.04) \times 10^{-3}$ ,而正常对照组 MEF2C mRNA 的中位表达水平为  $3.03(0.71 \sim 14.07) \times 10^{-3}$ ,AML 组明显高于正常对照组 ( $z = -4.48, P < 0.001$ )。以 MEF2C mRNA 中位数为分界点,分为高表达组(MEF2C  $\geq 18.22 \times 10^{-3}$ )和低表达组(MEF2C  $< 18.22 \times 10^{-3}$ ),两组 MEF2C 中位表达水平分别为  $28.25(18.22 \sim 137.04) \times 10^{-3}$  与  $8.89(0.42 \sim 18.21) \times 10^{-3}$ 。高表达组中初发时 WBC  $\geq 100 \times 10^9/L$  患者比例(9/34, 26.5%)高于低表达组(5/33, 15.2%) ( $P = 0.369$ )。高表达组患者初发时的中位骨髓原始细胞比例为 0.725(0.250~0.980)、中位 HGB 水平为 78(38~125)g/L、中位 PLT 为 29(8~229)  $\times 10^9/L$ ,而低表达组分别为 75%(24.5%~96.5%) ( $z = -0.164, P = 0.870$ )、80(44~127)g/L ( $z = -0.132, P = 0.895$ )和 30(7~137)  $\times 10^9/L$  ( $z = -0.195, P = 0.846$ ),差异均无统计学意义。

2. AML 患者初发和 CR 时 MEF2C mRNA 表达:为了解 MEF2C mRNA 表达水平的动态变化,对 14 例初发时 MEF2C 高表达组 AML 患者进行了初发和 CR 时骨髓中该基因表达水平的检测。结果显示,该 14 例患者初发时 MEF2C mRNA 的相对表达量为  $34.10(14.61 \sim 99.91) \times 10^{-3}$ ,高于 CR 时 MEF2C 基因的相对表达水平  $13.04(2.91 \sim 45.19) \times 10^{-3}$  ( $z = -3.233, P < 0.001$ )。此组 AML 病例随访 14~45 个月,其中 5 例本病复发,复发时 BMMNC MEF2C mRNA 的中位表达水平为  $37.25(12.89 \sim 65.61) \times 10^{-3}$ ,与 CR 时相比有明显上升。其中 3 例在临床复发前 1~3 个月即监测到该基因的转录本呈现上升趋势。

3. AML 患者 MEF2C 基因表达与 FAB 亚型的关系: $M_1$  型组 AML 患者 MEF2C 基因 mRNA 中位表达水平为  $23.17(0.42 \sim 61.59) \times 10^{-3}$ , $M_2$  型组为  $11.93(1.86 \sim 51.59) \times 10^{-3}$ , $M_4$  型组为  $23.43(10.68 \sim 34.79) \times 10^{-3}$ , $M_5$  型组为  $18.69(2.21 \sim 137.04) \times 10^{-3}$ 。 $M_3$  型组 AML 患者 MEF2C 基因 mRNA 的表

达水平与非  $M_3$  型组 [ $18.21(0.42 \sim 61.59) \times 10^{-3}$ ] 差异无统计学意义 ( $z = 1.145, P = 0.252$ )。

4. AML 患者 MEF2C mRNA 表达与染色体核型的关系:按染色体核型进行分组,正常核型组患者 36 例,伴有 t(8;21) 和 inv(16) 异常合为 CBF-AML 组患者 14 例,其他异常核型组 17 例,包括 -Y、+8、t(6;11) 等。上述三组 AML 患者 MEF2C mRNA 表达水平分别为  $17.41(0.42 \sim 99.91) \times 10^{-3}$ 、 $22.10(6.56 \sim 51.59) \times 10^{-3}$ 、 $10.99(2.20 \sim 137.04) \times 10^{-3}$ ,组间比较差异无统计学意义 ( $K = 0.730, P = 0.694$ )。

5. AML 患者 MEF2C 基因表达与临床疗效及预后的关系:67 例初发 AML 患者接受至少 1 个疗程的化疗。MEF2C 高表达组 CR 率为 76.47%(34 例中 26 例),与低表达组 [84.84%(33 例中 28 例)] 比较差异无统计学意义 ( $P = 0.539$ )。67 例 AML 患者中有 15 例治疗后失访,无法评估生存情况。对其余的 52 例患者进行生存分析,结果显示 MEF2C 高表达组和低表达组的 3 年 EFS 率分别为 18.8% 和 49.2% ( $\chi^2 = 3.201, P = 0.079$ ),3 年 OS 率分别为 (19.4  $\pm$  10.5)% 和 (49.2  $\pm$  17.4)% ( $\chi^2 = 3.024, P = 0.094$ ),差异均无统计学意义。然而进一步以染色体核型为变量作亚组分析,在 12 例 CBF-AML 患者中,MEF2C 高表达组和低表达组的 3 年 EFS 率分别为 28.6% 和 49.8%,3 年 OS 率分别为 (20.0  $\pm$  14.6)% 和 (51.0  $\pm$  16.2)%;14 例其他异常核型患者中,MEF2C 高表达组和低表达组的 3 年 EFS 率分别为 27.7% 和 45.6%,3 年 OS 率分别为 (16.4  $\pm$  12.5)% 和 (42.4  $\pm$  17.8)%;在 26 例正常核型 AML 患者中,MEF2C 高表达组和低表达组的 3 年 EFS 率分别为 18.2% 和 53.8% ( $\chi^2 = 3.909, P = 0.048$ ),差异有统计学意义;3 年 OS 率分别为 (17.9  $\pm$  11.3)% 和 (49.2  $\pm$  15.4)% ( $\chi^2 = 3.276, P = 0.070$ )。

## 讨 论

MEF2C 基因在骨骼肌、心肌、脑和脾脏中均存在着高表达,不同组织中该基因呈现出不同的异构体<sup>[1-4]</sup>。MEF2C 蛋白缺失的小鼠会由于早期心血管形成障碍而胚胎死亡<sup>[9]</sup>;肌源性 bHLH 与 MEF2C 蛋白结合对骨骼肌甚至骨形成都有至关重要的作用<sup>[10]</sup>;此外 MEF2C 基因的缺失或突变还可造成脑和颅骨发育异常,出现 MEF2C 单倍体不足相关的神经系统疾病<sup>[11-13]</sup>。MEF2C 基因与造血系统也关系密切,在造血细胞的不同分化发育阶段也存在不同程度的表达<sup>[5]</sup>,尤其在急性 T 细胞淋巴瘤白血病中,有研究发现 MEF2C 基因存在异常激活<sup>[6,7,14]</sup>。我们采用 array-CGH 的方法曾在 2 例混合表型急性白血病中发现存在 MEF2C 基因的微缺失<sup>[15]</sup>。提示 MEF2C 在不同类型的白血病发病中可能均存在着重要价值。Laszlo 等<sup>[16]</sup>在儿童 AML 中发现 MEF2C 基因高表达者 EFS 和 OS 差,而且在预后不良组中差异更明显。而成人 AML 中 MEF2C 基因表达的情况及其预后意义在国内外尚无相关报道。

我们采用 RQ-PCR 技术检测了 67 例初诊成人 AML 患者 MEF2C mRNA 的表达水平,发现 AML 患者中 MEF2C 基因

普遍高表达。Schuler等<sup>[17]</sup>和Stehling-Sun等<sup>[18]</sup>学者曾报道,单核分化的AML患者MEF2C基因表达水平更高,同时在小鼠实验研究中发现MEF2C在促进髓系祖细胞向单核系分化中具有重要意义,而且在不同亚型AML中MEF2C基因的表达存在异质性。但本研究中M<sub>3</sub>型患者MEF2C基因表达水平与其他亚型差异无统计学意义,有待扩大样本进一步研究。在分析MEF2C基因与部分临床和实验室指标之间的关系时,结果提示MEF2C高表达组AML初发时的WBC $\geq 100 \times 10^9/L$ 患者比例高于低表达组(26.5%对15.2%),但差异无统计学意义;而高表达与低表达组间在骨髓原始细胞比例、HGB以及PLT均相近。对14例AML患者进行该基因表达水平的动态监测,结果显示患者初发时MEF2C基因表达水平高于其CR时,在达到CR时体内仍残留有不同数目的白血病细胞,MEF2C基因表达水平下降的程度对患者CR质量的评估价值有待进一步研究。随访此组14例AML患者,有5例患者复发,复发时MEF2C基因均呈现相对较高水平的表达,其中3例在临床复发前1~3个月即检测到该基因转录本呈现上升趋势,提示MEF2C基因与AML的发病和疾病状态有一定相关性。

我们进一步分析了MEF2C基因表达水平与AML临床疗效及预后的关系,结果显示MEF2C基因高表达组CR率偏低,在总体AML及不同核型亚组中均观察到了MEF2C高表达组具有更低的EFS和OS率,但由于样本量不足,多数因素差异无统计学意义,仅正常核型AML患者MEF2C高表达组3年EFS率明显低于低表达组。今后需进一步扩大样本量来进一步验证MEF2C基因高表达是否提示AML预后不良。

综上所述,本研究是首次分析MEF2C mRNA表达水平在成人AML患者中的表达情况及其临床意义,结果显示成人AML(M<sub>3</sub>除外)患者MEF2C基因中位表达水平达 $18.22 \times 10^{-3}$ 。小样本的病例结果分析提示AML患者中MEF2C mRNA高表达组3年EFS率及OS率均低于低表达组,提示MEF2C可能是预后不良的分子标志,值得继续扩大样本来进一步研究。同时整合目前在AML中的一些突变基因如NPM1、FLT3<sup>[19-20]</sup>以及WT1<sup>[21]</sup>、SET<sup>[22]</sup>等表达水平对预后的影响,以及细胞遗传学、患者年龄、治疗方案等多个因素进行多因素分析明确MEF2C表达水平是否为一个独立的预后因素,并且验证监测MEF2C基因mRNA水平作为一项新的残留病灶标志的可行性,进一步探索MEF2C基因在AML的靶向治疗中的可能性。

### 参考文献

- [1] Black BL, Olson EN. Transcriptional control of muscle development by myocyte enhancer factor-2 (MEF2) proteins[J]. *Annu Rev Cell Dev Biol*, 1998, 14:167-196. DOI: 10.1146/annurev.cellbio.14.1.167.
- [2] Zhu B, Gulick T. Phosphorylation and alternative pre-mRNA splicing converge to regulate myocyte enhancer factor 2C activity[J]. *Mol Cell Biol*, 2004, 24(18):8264-8275. DOI: 10.1128/MCB.24.18.8264-8275.2004.
- [3] Zhu B, Ramachandran B, Gulick T. Alternative pre-mRNA splicing governs expression of a conserved acidic transactivation domain in myocyte enhancer factor 2 factors of striated muscle and brain[J]. *J Biol Chem*, 2005, 280(31):28749-28760. DOI: 10.1074/jbc.M502491200.
- [4] Sekiyama Y, Suzuki H, Tsukahara T. Functional gene expression analysis of tissue-specific isoforms of Mef2c[J]. *Cell Mol Neurobiol*, 2012, 32(1):129-139. DOI: 10.1007/s10571-011-9743-9.
- [5] Canté-Barrett K, Pieters R, Meijerink JP. Myocyte enhancer factor 2C in hematopoiesis and leukemia[J]. *Oncogene*, 2014, 33(4):403-410. DOI: 10.1038/onc.2013.56.
- [6] Homminga I, Pieters R, Langerak AW, et al. Integrated transcript and genome analyses reveal NKX2-1 and MEF2C as potential oncogenes in T cell acute lymphoblastic leukemia[J]. *Cancer Cell*, 2011, 19(4):484-497. DOI: 10.1016/j.ccr.2011.02.008.
- [7] Wu L, Xu Y, Wang Q, et al. High frequency of cryptic chromosomal rearrangements involving the LMO2 gene in T-cell acute lymphoblastic leukemia[J]. *Haematologica*, 2015, 100(6):e233-236. DOI: 10.3324/haematol.2014.120089.
- [8] 中华医学会血液学分会白血病淋巴瘤学组. 成人急性髓系白血病(非急性早幼粒细胞白血病)中国诊疗指南(2017年版)[J]. *中华血液学杂志*, 2017, 38(3):177-182. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2017.03.001.
- [9] Lin Q, Schwarz J, Bucana C, et al. Control of mouse cardiac morphogenesis and myogenesis by transcription factor MEF2C[J]. *Science*, 1997, 276(5317):1404-1407.
- [10] Arnold MA, Kim Y, Czubryt MP, et al. MEF2C transcription factor controls chondrocyte hypertrophy and bone development[J]. *Dev Cell*, 2007, 12(3):377-389. DOI: 10.1016/j.devcel.2007.02.004.
- [11] Le MN, Holder-Espinasse M, Jaillard S, et al. MEF2C haploinsufficiency caused by either microdeletion of the 5q14.3 region or mutation is responsible for severe mental retardation with stereotypic movements, epilepsy and/or cerebral malformations[J]. *J Med Genet*, 2010, 47(1):22-29. DOI: 10.1136/jmg.2009.069732.
- [12] Zweier M, Rauch A. The MEF2C-related and 5q14.3q15 microdeletion syndrome[J]. *Mol Syndromol*, 2012, 2(3-5):164-170. DOI: 10.1159/000337496
- [13] Bienvenu T, Diebold B, Chelly J, et al. Refining the phenotype associated with MEF2C point mutations[J]. *Neurogenetics*, 2013, 14(1):71-75. DOI: 10.1007/s10048-012-0344-7.
- [14] Nagel S, Meyer C, Quentmeier H, et al. MEF2C is activated by multiple mechanisms in a subset of T-acute lymphoblastic leukemia cell lines[J]. *Leukemia*, 2008, 22(3):600-607. DOI: 10.1038/sj.leu.2405067.
- [15] Yan L, Ping N, Zhu M, et al. Clinical, immunophenotypic, cytogenetic, and molecular genetic features in 117 adult patients with mixed-phenotype acute leukemia defined by WHO-2008 classification[J]. *Haematologica*, 2012, 97(11):1708-1712.

DOI: 10.3324/haematol.2012.064485.

- [16] Laszlo GS, Alonzo TA, Gudgeon CJ, et al. Erratum to: High expression of myocyte enhancer factor 2C (MEF2C) is associated with adverse-risk features and poor outcome in pediatric acute myeloid leukemia: a report from the Children's Oncology Group [J]. J Hematol Oncol, 2016, 9(1):133. DOI: 10.1186/s13045-016-0364-0.
- [17] Schüler A, Schwieger M, Engelmann A, et al. The MADS transcription factor Mef2c is a pivotal modulator of myeloid cell fate [J]. Blood, 2008, 111(9):4532-4541. DOI: 10.1182/blood-2007-10-116343.
- [18] Stehling-Sun S, Dade J, Nutt SL, et al. Regulation of lymphoid versus myeloid fate 'choice' by the transcription factor Mef2c [J]. Nat Immunol, 2009, 10(3):289-296. DOI: 10.1038/ni.1694.
- [19] 吴德沛, 颜灵芝, 杨莉, 等. 急性髓细胞白血病患者NPM1与FLT3基因突变的研究[J]. 中华内科杂志, 2007, 46(11):907-910. DOI: 10.3760/j.issn:0578-1426.2007.11.007.
- [20] 丁子轩, 沈宏杰, 缪竞诚, 等. C-kit、NPM1、FLT3基因突变在656例中国急性髓系白血病患者中的分布及其对预后的影响[J]. 中华血液学杂志, 2012, 33(10):829-834. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2012.10.011.
- [21] 赵娜, 魏辉, 王迎, 等. WT1基因在急性髓系白血病微小残留病监测中的应用[J]. 中华血液学杂志, 2017, 38(8):695-699. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2017.08.009.
- [22] 叶佩佩, 余梦霞, 牧启田, 等. SET基因在急性髓系白血病患者中的表达及其临床意义[J]. 中华血液学杂志, 2014, 35(5):397-402. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2014.05.005.

(收稿日期:2018-01-21)

(本文编辑:刘爽)

## TRACP-5b、PINP及维生素D3在骨髓瘤骨病患者治疗前后的变化及意义

马荣军 朱尊民 袁晓莉 姜丽 杨世伟 杨靖  
王臻 雷平冲 孙恺 郭建民 张琳 张茵

**Significance of changed levels of TRACP-5b, PINP and vitamin D3 before and after the treatment of myeloma disease** Ma Rongjun, Zhu Zunmin, Yuan Xiaoli, Jiang Li, Yang Shiwei, Yang Jing, Wang Zhen, Lei Pingchong, Sun Kai, Guo Jianmin, Zhang Lin, Zhang Yin

Corresponding author: Zhu Zunmin, Institute of Hematology and Department of Hematology, Henan Province People's Hospital, Zhengzhou 450003, China. Email: zhuzm1964@163.com

多发性骨髓瘤(multiple myelomas, MM)是血液系统最常见的恶性肿瘤之一<sup>[1-2]</sup>,由MM导致的骨骼疼痛、高钙血症、骨质疏松、病理性骨折等一系列的溶骨性改变称为骨髓瘤骨病(myeloma bone disease, MBD),其严重影响患者的生活质量及预后<sup>[3-6]</sup>。但目前尚没有金标准可以监测MBD的严重程度及评价疗效,为此我们对MM患者治疗前后进行血

清抗酒石酸酸性磷酸酶5b同工酶(tartrate-resistant acid phosphatase isoform-5b, TRACP-5b)、I型前胶原氨基端延长肽(Collagen type I amino terminal extension of the peptide, PINP)及维生素D3检测,旨在探讨其在监测MBD严重程度及评价疗效中的作用。

### 病例与方法

1. 病例:2015年4月至2016年10月在我院初诊并自愿加入此项研究的MM患者37例,其中男23例,女14例,中位年龄56(43~70)岁。根据全身骨骼X线片检查结果,将37例MM患者分为MBD组( $\geq 1$ 处溶骨性病变,26例)和N-MBD组(无溶骨性病变,11例)。12例体检健康者作为正常对照组。MBD的诊断标准参照文献<sup>[7]</sup>。

2. 入组及排除标准:入组者需同时满足以下四个条件:①符合MM的诊断标准<sup>[8]</sup>;②首次确诊为MM;③年龄 $\leq 70$ 岁;④自愿加入此项研究。排除标准为出现以下任意一种情况:①不能接受标准治疗方案;②确诊之前接受过糖皮质激素(甲泼尼龙 $\geq 40$  mg/d或地塞米松 $\geq 10$  mg/d,并连用超过2 d)或双磷酸盐治疗;③伴严重的心肺功能不全;④伴有第二肿瘤。

3. 治疗方案:MBD组患者给予BCD(硼替佐米+环磷酰

DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2018.08.016

作者单位:450003 郑州,河南省人民医院(马荣军、朱尊民、袁晓莉、姜丽、杨靖、王臻、雷平冲、孙恺、郭建民、张琳、张茵);郑州大学人民医院(杨世伟)

通信作者:朱尊民,Email: zhuzm1964@163.com