

· 临床研究 ·

骨髓瘤骨病 88 例临床特征、治疗效果及预后分析

陈小青^{1,2}, 黄纯兰¹, 程艳¹, 熊皓¹, 李晓明¹, 林凡莉¹

1. 西南医科大学附属医院血液内科, 四川 泸州 646000; 2. 眉山市人民医院血液内科, 四川 眉山 620010

摘要: **目的** 分析骨髓瘤骨病临床特点, 不同骨病分级与血钙、肿瘤细胞比例等的关系, 以及骨病合并骨折对疗效和预后的影响。 **方法** 回顾性分析 2013 年 3 月至 2017 年 11 月西南医科大学附属医院确诊的初诊骨髓瘤骨病患者 88 例的临床资料, 均给予不同方案的化疗治疗, 并进行 2 个疗程的随访, 随访截止至 2018 年 2 月 28 日。 **结果** 化疗 2 个疗程后, 可参与化疗疗效评价的 80 例患者中骨折 48 例, 非骨折 32 例; 可参与骨痛评价的 77 例患者中, 骨折 48 例, 非骨折 29 例。(1) 骨折组中患者美国东部肿瘤协作组 (ECOG) 评分 ≥ 3 分发生率、高钙血症发生率及骨髓瘤细胞比例高于非骨折组 ($P < 0.05$, $P < 0.01$)。(2) 骨病分级分别与骨痛分级、ECOG 评分、血钙、骨髓瘤细胞比例间呈正相关关系 ($r_s = 0.414, 0.479, 0.599, 0.426$, P 均 < 0.01), 且以与血钙间的秩相关系数最大。(3) 非骨折组生活质量改善率高于骨折组 [75.00% (24/32) vs 33.33% (16/48), $\chi^2 = 13.333$, $P = 0.000$]。(4) 骨折组与非骨折组在总生存期、无进展生存期方面差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。 **结论** 骨髓瘤骨病患者骨质破坏越重, 肿瘤负荷越高, 生活质量越差, 预防病理性骨折的发生有利于改善患者的生活质量。

关键词: 骨髓瘤骨病; 多发性骨髓瘤; 临床特征; 骨折; 骨痛; 血钙; 肿瘤负荷; 预后

中图分类号: R 733.3 **文献标识码:** B **文章编号:** 1674-8182(2019)07-0935-05

Clinical features, therapeutic effects and prognosis of myeloma bone disease: analysis of 88 cases

CHEN Xiao-qing*, HUANG Chun-lan, CHENG Yan, XIONG Hao, LI XIAO-ming, LIN Fan-li

* Department of Hematology, The Affiliated Hospital of Southwest Medical University, Luzhou, Sichuan 646000, China

Corresponding author: HUANG Chun-lan, E-mail: huangcl880@163.com

Abstract: Objective To study the clinical characteristics of myeloma bone disease (MBD), the correlation between different bone disease classifications and clinical indicators, such as serum calcium, percentage of tumor cells and so on, and the influence of MBD combined with fracture on the efficacy and prognosis. **Methods** A retrospective analysis was made on the clinical data of 88 patients with MBD confirmed in the Affiliated Hospital of Southwest Medical University from March 2013 to November 2017. The patients received different chemotherapy regimens respectively and were followed up for two courses until February 28, 2018. **Results** After two courses of chemotherapy, 48 cases of fracture and 32 cases of non-fracture could participate in the evaluation of curative effect of chemotherapy, and 48 cases of fracture and 29 cases of non-fracture could participate in the evaluation of bone pain. (1) In fracture cases, the proportion of patients with ECOG score ≥ 3 , the incidence of hypercalcemia, and the percentage of myeloma cells were higher than those in non-fracture cases ($P < 0.05$, $P < 0.01$). (2) The bone disease classifications were positively correlated with bone pain grades, ECOG score, serum calcium and percentage of myeloma cells, respectively ($r_s = 0.414, 0.479, 0.599, 0.426$, all $P < 0.01$), and the rank correlation coefficient between bone disease grade and blood calcium was the largest. (3) The improvement rate of quality of life in non-fracture cases was higher than that in fracture cases [75.00% vs 33.33%, $\chi^2 = 13.333$, $P = 0.000$]. (4) There were no statistical differences in OS and PFS time between patients with fracture and without fracture (all $P > 0.05$). **Conclusions** The more serious the bone destruction, the higher the tumor load, and the worse the quality of life. Prevention of pathological fractures is beneficial to the quality of life in patients with MBD.

Key words: Myeloma Bone Disease; Multiple myeloma; Clinical features; Fracture; Bone pain; Blood calcium; Tumor load; Prognosis

Fund program: National Natural Science Foundation of China (81450030); Major Cultivation Project of Sichuan

Education Department (14CZ0017)

近年来,多发性骨髓瘤(MM)发病率逐年上升,已跃居成为继非霍奇金淋巴瘤后的全球第二高发血液肿瘤^[1]。它是以浆细胞异常克隆增生为主的恶性肿瘤性疾病。其中约 80%~90% 的患者常伴有不同程度的骨损害,称之为骨髓瘤骨病(MBD)^[2],常以骨痛、高钙、椎体塌陷,甚至病理性骨折等为主要表现,MBD 是 MM 常见的并发症,降低了临床疗效,严重影响患者生活质量及预后^[3-4]。患者骨质破坏早已被纳入评估疾病进展的指标中,1975 年, Durie 和 Salmon 提出的 D-S 分期系统,是基于 MM 肿瘤负荷的分期系统^[5],其评价指标包括血红蛋白(Hb)、M 蛋白量、血清钙及骨质破坏等,可见,在当时人们就已经认识到 MM 患者骨质破坏与疾病进展有关。目前临床上评估骨质破坏程度主要通过影像学检查,那么其严重程度与 MM 其他肿瘤负荷指标[如 Hb、血清钙、 $\beta 2$ 微球蛋白($\beta 2$ -MG)、骨髓瘤细胞比例等]、骨痛分级、美国东部肿瘤协作组(ECOG)评分等之间存在何种关系呢?患者骨质破坏严重程度如何影响治疗效果、生活质量及预后呢?本研究以此为探讨的主题,以期为 MBD 病情的评估及治疗提供参考。

1 资料与方法

1.1 一般资料 收集我院 2013 年 3 月至 2017 年 11 月初诊 MBD 患者的临床资料,所有患者诊断均严格按照 MM 诊断标准^[6],并结合影像学表现,符合中华医学会血液学分会颁布的 MBD 诊治指南中 MBD 的诊断标准^[7]。排除临床资料不全、不配合诊疗、外力所致骨折及初诊时肝肾功能异常的患者,可用于分析的有 88 例。

1.2 观察指标 初诊时年龄、性别、分型、分期、危险度分层、ECOG 评分、卡氏功能状态(KPS)评分、首发症状、骨痛分级、影像学骨质损害部位、骨损害分级、骨髓活检瘤细胞比例、碱性磷酸酶(ALP)、白蛋白(ALB)、血钙、血 $\beta 2$ -微球蛋白($\beta 2$ -MG)、Hb 等;诱导治疗 2 个疗程后化疗效果(有效率)、骨痛分级、ALP、ALB、血清钙、KPS 评分;随访过程中患者的总生存期(OS)、无进展生存期(PFS)。

1.3 评价标准

1.3.1 分型、分期及危险度评判 根据确诊时临床资料,按照免疫固定电泳进行分型,D-S 分期^[5]、修订的国际分期系统(R-ISS)标准分期^[8],国际 MM 工作组(IMWG)的 MM 危险分层^[9]进行危险度评判。

1.3.2 骨痛分级、骨损害分级标准 骨痛分级按照

WHO 疼痛分级标准分级;骨损害分级根据全身骨骼 X 线片检查结果进行分级^[10]。

1.3.3 高、低血钙判断标准 校正后血钙值 = 血清钙测定值 + (40 - 血清白蛋白测定值) \times 0.02 mmol/L,正常血钙参考范围为 2.20~2.60 mmol/L,校正后血钙 > 2.60 mmol/L 为高钙血症, < 2.20 mmol/L 为低钙血症,其中活动性 MM 诊断标准中要求校正后血钙 > 2.75 mmol/L。校正后血钙能更敏感反映疾病的严重程度^[11]。

1.3.4 MM 疗效标准 根据中国 MM 诊治指南(2015 年修订)要求,对每位纳入分析的患者在化疗 2 个疗程后进行疗效评估,疗效判定按照 IMWG 分为完全缓解(CR)、非常好的部分缓解(VGPR)、部分缓解(PR)、微小缓解(MR)、疾病稳定(SD)、疾病进展(PD)、CR 后复发^[12]。其中达到 PR 及以上视为有效,依此计算有效率(RR)。

1.3.5 骨痛效果评估 治疗后疼痛下降 > 2 级或完全缓解为显效;疼痛下降 1~2 级,患者可以耐受为有效;疼痛无变化或加重为无效。以(显效 + 有效) \div 总例数计算骨痛缓解率(ORR)。

1.3.6 生活质量改善率 治疗前后进行 KPS 评分,以治疗后较治疗前增加 > 10 分判为生活质量改善。

1.3.7 预后评估指标 从患者初次确诊为 MM 开始随访,随访方式为电话、门诊及住院随访。随访截止至 2018 年 2 月 28 日。(1) OS:从诊断之日起至末次随访日止,死亡患者则计算至死亡日止。(2) PFS:开始对 MM 进行治疗到 MM 出现疾病进展/复发时间或死亡时间或随访终止时间。

1.4 分析方法 (1)分析 88 例患者的临床特点。(2)对病理性骨折与非骨折患者临床特点进行比较,分析骨折对临床指标的影响。(3)骨病分级与骨痛分级、ECOG 评分、Hb、血钙、ALB、血 $\beta 2$ -MG、骨髓瘤细胞比例等反映肿瘤负荷其他指标之间的相关性。(4)诱导治疗 2 个疗程后,评估患者 MM 化疗效果。分析骨折与非骨折患者治疗 2 个疗程前后以下指标的变化。化疗有效率、MBD 疗效(骨痛疗效、ALP 升高水平、校正后血钙降低水平)、生活质量改善率。(5)对骨折与非骨折患者 OS、PFS 进行比较,分析骨折对预后的影响。

1.5 统计学处理 采用 SPSS 17.0 软件进行分析。正态分布计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用成组设计两样本 t 检验;偏态数据用中位数(四分位数间距) [$M(QR)$] 表述;计数资料的比较用 χ^2 检验或确

切概率法;相关性用 Spearman 秩相关性分析法;Kaplan-Meier 法描述生存状态分布;Log-rank 检验作单因素分析。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。应用 GraphPad Prism 7.0 软件作图。

2 结果

2.1 患者总体临床特点 88 例患者年龄 38 ~ 79 岁,中位年龄 62 岁;男性 45 例,女性 43 例;疾病分型:IgG 型 43 例,IgA 型 26 例,其他 19 例;轻链分型: κ 轻链型 50 例, λ 轻链型 38 例;分期:DS 分期 I 期 10 例,II 期 9 例,III 期 69 例;R-ISS 分期 I 期 14 例,II 期 61 例,III 期 13 例;危险度分层:低危 11 例,中危 62 例,高危 15 例;ECOG 评分:0 ~ 1 分 17 例,2 分 33 例, ≥ 3 分 38 例;首发症状以“骨痛”为主的 73 例(82.95%)(其中腰背痛 46 例,胸痛 18 例,全身骨痛 9 例);初诊时骨痛分级:0 级 15 例, I 级 22 例, II 级 39 例, III 级 12 例;影像学骨损害部位排前三位的分别是:颅骨、胸腰椎、肋骨;病理性骨折部位排前三位的分别是:肋骨、胸椎、腰椎;骨病分级:1 级 10 例,2 级 10 例,3 级 15 例,4 级 53 例;初诊时校正后钙浓度:正常血钙 36 例,低钙 19 例,高钙 33 例。

2.2 初诊时不同骨病分级患者临床特点 88 例患者初诊时均有不同程度骨质破坏,由于本研究中 1、2 级骨病各 10 例,再次细分后病例数偏少,故将 1 ~ 3 级骨病合并后(无骨折)与 4 级骨病(病理性骨折)比较,其中无骨折组 35 例,年龄 40 ~ 79 岁,中位年龄 63 岁;骨折组 53 例,年龄 38 ~ 76 岁,中位年龄 61 岁。骨折患者(4 级骨病)与无骨折患者(1 ~ 3 级骨病)在性别、分型、DS 分期、R-ISS 分期、危险度分层方面差异无统计学意义(P 均 > 0.05)。而骨折组中 ECOG ≥ 3 分发生率、高钙血症发生率、骨髓瘤细胞比例高于非骨折组($P < 0.05, P < 0.01$)。见表 1。

2.3 Spearman 相关性分析结果 结果显示,骨病分级分别与骨痛分级、ECOG 评分、血钙及骨髓瘤细胞比例间呈正相关关系(P 均 < 0.05),且骨病分级与血钙之间的秩相关系数最大($r_s = 0.599$)。见表 2。

2.4 诱导治疗 2 个疗程后评估 MM 化疗效果及 MBD 治疗效果 88 例中排除化疗疗程不足、2 个疗程中中途更换化疗方案及化疗时间不规律的患者,可用于评估的有 80 例。治疗方案为唑来膦酸联合化疗,化疗间歇期口服沙利度胺。化疗方案有:以 MPT(马法兰 + 泼尼松 + 沙利度胺)为主 27 例;以 TAD(沙利度胺 + 吡柔比星/多柔比星 + 地塞米松)为主 27 例;另 26 例选择以硼替佐米为基础的方案。因其中 3 例整个病程中无骨痛,但影像学检查提示有骨质

破坏,因此,2 个疗程后参与骨痛疗效评价者 77 例。

2.4.1 MM 化疗效果及 MBD 治疗效果 2 个疗程后,可作化疗效果评价的 80 例患者中,达 CR 10 例, VGPR 5 例, PR 38 例, MR 4 例, SD 19 例, PD 4 例,其中达 PR 及以上的共 53 例,总有效率 66.25%。2 个疗程后,参与骨痛疗效评价的 77 例中,显效 3 例,有效 56 例,无效 18 例,总有效率 76.62%。2 个疗程后,80 例患者总生活质量改善率为 50.00%。

2.4.2 根据是否合并病理性骨折比较 参与化疗疗效评价的 80 例患者中骨折 48 例,非骨折 32 例;参与骨痛评价的患者 77 例中,骨折 48 例,非骨折 29 例。 χ^2 检验显示,骨折与非骨折患者化疗 2 个疗程后化疗有效率、骨痛治疗总有效率相当(P 均 > 0.05)。Wilcoxon 秩和检验显示,骨折组与非骨折组化疗 2 次后 ALP 升高的水平、校正后血钙降低程度差异均无统计学意义(P 均 > 0.05);但非骨折组生活质量改善率高于骨折组($P < 0.01$)。见表 3。

2.5 随访及预后分析 88 例患者中排除化疗疗程不足、2 个疗程中中途更换化疗方案、化疗时间不规律及 3 例化疗 2 次后失访,对余 77 例进行随访预后分析。随访时间为 3 ~ 58 个月,中位随访时间 26 个月,结果,中位 OS 为 26 个月(图 1a),中位 PFS 为 24 个月(图 1b)。骨折组 45 例,死亡 23 例,中位 OS 24 个月,中位 PFS 22 个月;非骨折组 32 例,死亡 12 例,

表 1 不同骨病分级患者临床特点 例(%)

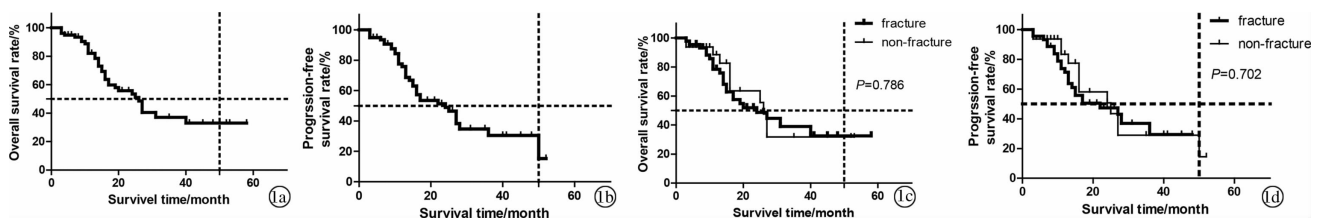
临床特点	非骨折组 (n=35)	骨折组 (n=53)	χ^2/t 值	P 值
性别				
男	17(48.57)	28(52.83)	0.153	0.696
女	18(51.43)	25(47.17)		
分型				
IgG	15(42.86)	28(52.83)	0.914	0.633
IgA	12(34.28)	14(26.42)		
其他	8(22.86)	11(20.75)		
轻链分型				
κ	20(57.14)	30(56.60)	0.002	0.960
λ	15(42.86)	23(43.40)		
DS 分期				
I	6(17.14)	4(7.55)	1.990	0.370
II	3(8.57)	6(11.32)		
III	26(74.29)	43(81.13)		
R-ISS 分期				
I	7(20.00)	7(13.21)	0.730	0.694
II	23(65.71)	38(71.70)		
III	5(14.29)	8(15.09)		
危险度分层				
低危	4(11.43)	7(13.21)	0.380	0.827
中危	24(68.57)	38(71.70)		
高危	7(20.00)	8(15.09)		
ECOG ≥ 3	10(28.57)	28(52.83)	5.056	0.025
校正后高钙	8(22.86)	25(47.17)	5.316	0.021
肿瘤细胞比例(% , $\bar{x} \pm s$)	33.76 \pm 15.97	50.62 \pm 22.26	3.868	0.000

表 2 骨病分级与骨痛分级、ECOG 评分及肿瘤负荷指标之间的关系

项目		骨痛分级				r_s 值	P 值
		1 级 (n=10)	2 级 (n=10)	3 级 (n=15)	4 级 (n=53)		
骨痛分级 (例)	0 级	6	3	2	4	0.414	<0.001
	I 级	4	2	3	13		
	II 级	0	5	9	25		
	III 级	0	0	1	11		
ECOG 评分 (例)	0 分	7	4	0	0	0.479	<0.001
	1 分	2	0	0	4		
	2 分	1	5	6	21		
	≥3 分	0	1	9	28		
Hb [g/L, M(QR)]		83.00(26.25)	87.00(30.25)	80.00(83.00)	93.00(49.50)	0.121	0.262
血钙 [mmol/L, M(QR)]		2.08(0.44)	2.20(0.38)	2.37(0.53)	2.94(0.70)	0.599	<0.001
ALB [g/L, M(QR)]		37.60(7.69)	34.70(10.22)	30.50(13.20)	37.00(7.90)	0.114	0.292
β2-MG [mg/L, M(QR)]		3.75(2.76)	6.34(8.71)	6.56(6.64)	4.89(4.62)	0.015	0.887
肿瘤细胞比例 [% , M(QR)]		19.50(22.13)	32.50(22.49)	50.00(24.00)	48.50(33.70)	0.426	<0.001

表 3 骨折组与非骨折组化疗 2 个疗程后效果比较

项目		非骨折组	骨折组	χ^2/z 值	P 值
化疗效果 (n=80, 例)	CR	6	4	0.755	0.385
	VGPR	3	2		
	PR	14	24		
	MR	1	3		
	SD	7	12		
	PD	1	3		
	RR (%)	71.88(23/32)	62.50(30/48)		
骨痛效果 (n=77, 例)	有效	25	34	2.385	0.122
	无效	4	14		
	缓解率 (%)	86.21(25/29)	70.83(34/48)		
ALP [U/L, M(QR)]	化疗前	68.00(47.03)	76.85(45.03)	0.643	0.520
	化疗后	102.50(55.95)	92.10(69.15)		
	差值	20.95(49.90)	11.40(60.65)		
校正后血钙 [mmol/L, M(QR)]	化疗前	2.34(0.38)	2.41(0.48)	0.192	0.848
	化疗后	2.12(0.24)	2.17(0.21)		
	差值	0.20(0.37)	0.27(0.60)		
生活质量改善率 (n=80, 男)	改善率 (%)	75.00(24/32)	33.33(16/48)	13.333	0.000



注:1a:77 例 OS 曲线;1b:77 例 PFS 曲线;1c:骨折组和非骨折组 OS 曲线;1d:骨折组和非骨折组 PFS 曲线。

图 1 77 例 MBD 患者的 Kaplan-Meier 生存曲线

中位 OS 26 个月,中位 PFS 25 个月。经 Log-rank 检验,骨折组与非骨折组在 OS、PFS 方面差异均无统计学意义 (P 均 >0.05) (图 1c、1d)。

3 讨论

MM 患者通常为老年人,中位发病年龄为 57~63 岁,男性多发于女性^[13],本研究中患者发病中位年龄 62 岁,男女比例相近。大多数首次诊患者最主要的临床表现是胃痛,疼痛部位集中在胸腰背部,颅骨骨质破坏为主者临床一般不出现头痛。影像学提示骨

质破坏以脊柱、颅骨、胸廓组成骨为主,骨折以肋骨、胸腰椎为主,与国内以往报道的相同^[14]。

近年研究显示,MBD 的发病机制是肿瘤细胞、破骨细胞、成骨细胞及骨基质细胞相互作用,使破骨细胞活性增强或成骨细胞活性减弱,打破了骨吸收与骨形成的平衡状态,引起骨质损伤^[15-16]。在 MBD 中,由于多种细胞因子[白介素 (IL)-6、血管内皮生长因子 (VEGF)、基质细胞衍生因子 (SDF-1) 等]^[17]的作用,使破骨细胞活性增强,其可促进骨代谢趋向于骨溶解,进而使骨钙释放入血,引起高钙血症。血钙几

乎全部存在于血浆中,分为离子钙和结合钙,大部分结合钙以 ALB 为载体,故血钙受血清 ALB 影响较大。近年众多研究也表明校正后血钙能更敏感地反映疾病严重程度,具有更好的预后判断作用^[18]。因此,本研究采用血清 ALB 校正后血钙进行分析。在排除肾功能不全的前提下,血钙水平常用来反映骨质破坏丢失程度。而骨髓瘤细胞作为 MM 发病的主角,其值大小代表了肿瘤负荷的高低。本研究中,骨折组校正后血钙、骨髓瘤细胞比例均高于非骨折组,进一步说明骨折组病情重、预后差,与既往文献报道一致^[19]。作为评估肿瘤患者体力状况指标,ECOG 评分 ≥ 3 分代表患者生活自理能力受到影响,本研究中,MBD 并病理性骨折患者 ECOG 评分 ≥ 3 分比例明显高于非骨折组,这也与既往研究一致^[19],由此说明,合并病理性骨折已危及患者日常生活。

进一步的相关性分析显示,骨病分级与骨痛分级、ECOG 评分、血钙及骨髓瘤细胞比例间呈正相关关系,且骨病分级与血钙之间的秩相关系数最大,临床上通过监测 MBD 患者疼痛评分、血钙及肿瘤细胞比例,可进一步预测和评估患者 MBD 的严重程度。

治疗效果方面,骨折组与非骨折组在化疗效果、骨痛治疗效果方面差异无统计学意义,这与郭文坚等^[20]报道一致。本研究生存预后分析中,骨折与非骨折 MBD 患者在 OS、PFS 方面差异均无统计学意义,与周芳等^[21]研究结论一致。但本研究中非骨折组经正规治疗后患者生活质量改善率明显高于骨折组,进一步说明控制病理性骨折的发生对 MBD 患者后期生活的改善具有积极意义。

综上所述,MBD 作为 MM 的并发症,以骨痛及骨质破坏为主要表现,其中骨质破坏越明显者,肿瘤负荷越重,生活质量也越差。早期对 MBD 进行干预,有助于改善患者后期生活质量。

参考文献

[1] Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2017 [J]. CA Cancer J Clin, 2017, 67(1): 7-30.

[2] Terpos E, Kastritis E, Dimopoulos MA. Prevention and treatment of myeloma bone disease [J]. Curr Hematol Malig Rep, 2012, 7(4): 249-257.

[3] Walker RE, Lawson MA, Buckle CH, et al. Myeloma bone disease: pathogenesis, current treatments and future targets [J]. Br Med Bull, 2014, 111(1): 117-138.

[4] Qian JJ, Jin J, Luo H, et al. Analysis of clinical characteristics and

prognostic factors of multiple myeloma: a retrospective single-center study of 787 cases [J]. Hematology, 2017, 22(8): 472-476.

[5] Durie BG, Salmon SE. A clinical staging system for multiple myeloma. Correlation of measured myeloma cell mass with presenting clinical features, response to treatment, and survival [J]. Cancer, 1975, 36(3): 842-854.

[6] 张之南, 沈悌. 血液病诊断及疗效标准 [M]. 3 版. 北京: 科学出版社, 2007: 232-235.

[7] 中华医学会血液学分会. 多发性骨髓瘤骨病诊治指南 [J]. 中华血液学杂志, 2011, 32(10): 721-723.

[8] 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.

[9] Mikhael JR, Dingli D, Roy V, et al. Management of newly diagnosed symptomatic multiple myeloma: updated Mayo Stratification of Myeloma and Risk-Adapted Therapy (mSMART) consensus guidelines 2013 [J]. Mayo Clin Proc, 2013, 88(4): 360-376.

[10] Smith DB, Scarffe JH, Eddleston B. The prognostic significance of X-ray changes at presentation and reassessment in patients with multiple myeloma [J]. Hematol Oncol, 1988, 6(1): 1-6.

[11] 徐珍珍, 吴顺泉, 王青青, 等. 320 例多发性骨髓瘤校正血钙的临床意义 [J]. 中国实验血液学杂志, 2017, 25(4): 1058-1062.

[12] Palumbo A, Rajkumar SV, San Miguel JF, et al. International myeloma working group consensus statement for the management, treatment, and supportive care of patients with myeloma not eligible for standard autologous stem-cell transplantation [J]. JCO, 2014, 32(6): 587-600.

[13] 路瑾. 多发性骨髓瘤诊断标准的变迁及其对治疗的影响 [J]. 中国肿瘤临床, 2014, 41(13): 819-822.

[14] 夏祖耀. 多发性骨髓瘤骨病临床特点的研究 [D]. 南京: 东南大学, 2016.

[15] 朱尊民. 骨髓瘤骨病的发生机制及治疗进展 [J]. 临床血液学杂志, 2017, 30(4): 517-520.

[16] Panaroni C, Yee AJ, Raje NS. Myeloma and bone disease [J]. Curr Osteoporos Rep, 2017, 15(5): 483-498.

[17] 洪娟, 汪兴洪. 多发性骨髓瘤骨病发病机制的研究及治疗进展 [J]. 中国临床药理学与治疗学, 2013, 18(6): 705-709.

[18] Hsu P, Lin TW, Gau JP, et al. Risk of early mortality in patients with newly diagnosed multiple myeloma [J]. Medicine (Baltimore), 2015, 94(50): e2305.

[19] Moulopoulos LA, Gika D, Anagnostopoulos A, et al. Prognostic significance of magnetic resonance imaging of bone marrow in previously untreated patients with multiple myeloma [J]. Ann Oncol, 2005, 16(11): 1824-1828.

[20] 郭文坚, 董爱淑, 姚荣欣, 等. 多发性骨髓瘤骨病的临床特点分析 [J]. 实用医学杂志, 2011, 27(9): 1631-1633.

[21] 周芳, 程传耀, 杨柳, 等. 多发性骨髓瘤合并骨折患者的临床和随访资料分析 [J]. 现代肿瘤医学, 2011, 19(10): 2071-2073.