

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2022.14.023

多发性骨髓瘤患者骨髓单个核细胞 Treg、Th17 和血清 IL-6、IL-10 与临床分期以及治疗效果的关系分析 *

张丽红 王 宣 尹婉宜 沈 扬 卢伟荣 马 兵[△] 刘清池

(河北医科大学第一医院血液科 河北 石家庄 050030)

摘要 目的:探讨多发性骨髓瘤(MM)患者骨髓单个核细胞调节性 T 细胞(Treg)、辅助性 T 细胞(Th17)和血清白细胞介素 -6 (IL-6)、白细胞介素 -10(IL-10)与临床分期以及治疗效果的关系。**方法:**选择 2016 年 3 月至 2020 年 12 月河北医科大学第一医院收治的 MM 患者 60 例为研究对象,检测并对比不同 Durie-Salmon 分期患者的骨髓单个核细胞 Treg、Th17、Treg/Th17 及血清 IL-6、IL-10 水平;患者入院后均给予常规治疗,根据疗效分为有效组和无效组,比较两组治疗前后骨髓单个核细胞 Treg、Th17、Treg/Th17 及血清 IL-6、IL-10 水平;分析 Treg、Th17、Treg/Th17 及血清 IL-6、IL-10 与 MM 患者 Durie-Salmon 分期、治疗效果的相关性。**结果:**MM 患者骨髓单个核细胞 Treg、Treg/Th17 及血清 IL-6、IL-10 水平 III 期组高于 II 期组,II 期组高于 I 期组($P<0.05$)。有效组治疗后骨髓单个核细胞 Treg、Treg/Th17 水平及血清 IL-6、IL-10 水平较治疗前明显降低($P<0.05$);治疗后,骨髓单个核细胞 Treg、Treg/Th17 及血清 IL-6、IL-10 水平无效组高于有效组($P<0.05$)。骨髓单个核细胞 Treg、Treg/Th17 及血清 IL-6、IL-10 水平与 MM 患者 Durie-Salmon 分期呈正相关,与治疗效果呈负相关($P<0.05$);骨髓单个核细胞 Th17 水平与 MM 患者的 Durie-Salmon 分期、治疗效果无明显的相关性($P>0.05$)。**结论:**骨髓单个核细胞 Treg、Treg/Th17 水平及血清 IL-6、IL-10 水平与 MM 患者肿瘤临床分期、治疗效果密切相关,检测其水平可对 MM 的临床治疗及预后起到一定评估作用。

关键词:多发性骨髓瘤;调节性 T 细胞;辅助性 T 细胞;白细胞介素 -6;白细胞介素 -10

中图分类号:R733.3 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2022)14-2713-05

Relationship between Bone Marrow Mononuclear Cell Treg, Th17, Serum IL-6 and IL-10 and Clinical Stage and Therapeutic Effect in Patients with Multiple Myeloma*

ZHANG Li-hong, WANG Xuan, YIN Wan-yi, SHEN Yang, LU Wei-rong, MA Bing[△], LIU Qing-chi

(Department of Hematology, The First Hospital of Hebei Medical University, Shijiazhuang, Hebei, 050030, China)

ABSTRACT Objective: To investigate the relationship between bone marrow mononuclear cell regulatory T cell (Treg), helper T cell (Th17), serum interleukin-6 (IL-6) and interleukin-10 (IL-10) and clinical stage and therapeutic effect in patients with multiple myeloma (MM). **Methods:** 60 patients with MM who were treated in the first hospital of Hebei Medical University from March 2016 to December 2020 were selected as the research object. The levels of bone marrow mononuclear cells Treg, Th17, Treg/Th17 and serum IL-6 and IL-10 in patients with different Durie salmon stages were detected and compared. All patients were given routine treatment after admission. According to the curative effect, they were divided into effective group and ineffective group. The levels of Treg, Th17, Treg/Th17 and serum IL-6 and IL-10 of bone marrow mononuclear cells in the two groups were compared before and after treatment. To analyze the correlation between Treg, Th17, Treg/Th17, serum IL-6 and IL-10 and Durie salmon stage and treatment effect of MM patients. **Results:** The levels of Treg, Treg/Th17 and serum IL-6 and IL-10 in phase III group were higher than those in phase II group, and those in phase II group were higher than those in phase I group ($P<0.05$). The levels of Treg and Treg/Th17 in bone marrow mononuclear cells and serum IL-6 and IL-10 in the effective group were significantly lower than those before treatment ($P<0.05$). After treatment, the levels of Treg, Treg/Th17 of bone marrow mononuclear cells and serum IL-6 and IL-10 in the ineffective group were higher than those in the effective group ($P<0.05$). The levels of Treg, Treg/Th17 and serum IL-6 and IL-10 in bone marrow mononuclear cells were positively correlated with Durie salmon stage and negatively correlated with treatment effect ($P<0.05$). There was no significant correlation between Th17 level of bone marrow mononuclear cells and Durie salmon stage and therapeutic effect in MM patients ($P>0.05$). **Conclusion:** The levels of Treg and Treg/Th17 in bone marrow mononuclear cells and serum IL-6 and IL-10 are closely related to the clinical stage and treatment effect of mm. Detecting their levels can play a certain role in evaluating the clinical treatment and prognosis of mm.

* 基金项目:河北省医学科学研究课题计划项目(20201150)

作者简介:张丽红(1980-),女,硕士,主治医师,从事血液系统疾病方向的研究,E-mail: sjzzlh016@163.com

△ 通讯作者:马兵(1982-),女,硕士,主治医师,从事血液系统疾病方向的研究,E-mail: malishuqing@sina.cn

(收稿日期:2022-01-24 接受日期:2022-02-20)

Key words: Multiple myeloma; Regulatory T cells; Helper T cells; Interleukin-6; Interleukin-10

Chinese Library Classification(CLC): R733.3 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2022)14-2713-05

前言

多发性骨髓瘤(Multiple myeloma, MM)起源于骨髓中的浆细胞,其疾病特征为浆细胞异常增生伴有单克隆免疫球蛋白或轻链(M蛋白)过度生成,世界卫生组织将其归为B细胞淋巴瘤,属于一种恶性浆细胞病^[1]。MM发病因素复杂,常合并多种并发症,对患者的健康及生命安全威胁很大。有研究^[2,3]表明MM患者体内存在一定程度的免疫缺陷,而作为维持机体免疫耐受的调节性T细胞(Regulatory T cells, Treg)和作为抗原接受器的辅助性T细胞(T helper cells, Th17)是分化不同的两种T细胞亚群,在机体免疫调节中发挥着重要作用,与肿瘤、自身免疫性疾病的发生、发展密切相关。另有研究^[4,5]表明,MM细胞在患者体内生存情况与多项炎症因子异常表达有关。白细胞介素-6(Interleukin 6, IL-6)是一种功能广泛的多效性细胞因子,在炎症反应中扮演着重要角色^[6];白细胞介素-10(Interleukin 10, IL-10)是一种多细胞源、多功能的细胞因子,参与炎症反应和免疫反应^[7]。目前关于Treg、Th17、IL-6、IL-10与MM发生与发展的联系尚未完全明确,本研究特探讨MM患者骨髓单个核细胞Treg、Th17及血清IL-6、IL-10与其临床分期及治疗效果的关系,以期对MM临床治疗提供参考。

1 资料和方法

1.1 一般资料

选择2016年3月至2020年12月河北医科大学第一医院收治的MM患者60例为研究对象。纳入标准:(1)符合MM的临床诊断标准^[8];(2)预计生存期>3个月;(3)近期(1周内)无输血史及发热史;(4)入组前1月内未进行过相关治疗。排除标准:(1)急性慢性感染者;(2)自身免疫性疾病、传染性疾病或其他血液系统疾病者;(3)合并其他肿瘤者;(4)有重要脏器功能障碍者。60例MM患者中,男性41例,女性19例;年龄32~76岁,平均年龄(53.46±5.73)岁;初发47例,复发13例。根据Durie-Salmon分期标准^[9]分为I期组、II期组和III期组,I期组19例:男性13例,女性6例;年龄32~74岁,平均年龄(51.38±6.12)岁;初发15例,复发4例。II期组23例,男性16例,女性7例;年龄33~76岁,平均年龄(54.12±5.97)岁;初发18例,复发5例。III期组18例,男性12例,女性6例;年龄32~76岁,平均年龄(54.81±5.46)岁;初发14例,复发4例。不同Durie-Salmon分期的三组患者在性别、年龄、初发/复发等一般资料比较差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。所有研究对象均签署知情同意书,本研究经河北医科大学第一医院伦理委员会审核通过。

1.2 方法

1.2.1 治疗方法 参考诊疗指南^[8],所有MM患者均根据病情给予维持水电解质平衡、静脉补充营养、纠正电解质紊乱等常规治疗手段进行治疗。

1.2.2 疗效判定及分组

治疗3个月后根据指南^[8]中的疗效标准,完全缓解:血清和尿M蛋白免疫固定电泳均为阴性、软组织浆细胞瘤消失、骨病变在范围或数量上没有增加、骨髓浆细胞<5%;部分缓解:除免疫固定电泳阳性以外其它各项指标均达到完全缓解标准,血M蛋白下降≥90%和尿轻链<100 mg/24 h但又未达到完全缓解标准,血清M蛋白下降≥50%、24 h尿轻链下降≥90%、软组织浆细胞瘤缩小≥50%、溶骨病变在范围或数量上无增加;未缓解:治疗前后患者病情无变化或病情加重。疗效为完全缓解和部分缓解为有效,归为有效组,疗效为未缓解为治疗无效,归为无效组。

1.2.3 标本采集 所有MM患者均于入院时及治疗3个月采集骨髓2 mL及清晨空腹静脉血5 mL,分别置于二胺四乙酸(Ethylene Diamine Tetraacetic Acid, EDTA)抗凝试管中,骨髓标本用于检测单个核细胞Treg、Th17水平,血标本用于检测IL-6、IL-10水平。颠倒混匀后静置,于2 h内送检。

1.2.4 骨髓单个核细胞Treg、Th17检测 采用流式细胞仪(美国Cytex牌DxP Athena 1L-3L型流式细胞仪)检测骨髓单个核细胞Treg、Th17水平。Treg:常规分离骨髓单个核细胞,将细胞密度调整为 1×10^6 个/mL;取细胞悬浮液100 μ L,均分成两份加入对照管和测试管,对照管和测试管均加入20 μ L的CD4-FITC抗体(试剂购于贝克曼库尔特商贸<中国>有限公司,规格100测试/瓶),测试管中加入5 μ L的CD25-APC抗体(杭州联科生物技术股份有限公司,规格810253-50),对照管加入5 μ L的APC同型IgG抗体,混匀后在暗室室温下孵育30 min后用细胞染色缓冲液(西安百萤生物科技有限公司, AAT Bioquest, 规格10 mL)洗涤后,取250 $\times$ g离心5 min(3000 r/min,有效离心半径10 cm),常规分离弃上清后,用染色缓冲液重悬细胞,重悬后的细胞液再加入1 mL破膜剂,在暗室室温下孵育45 min,孵育后再次用细胞染色缓冲液洗涤,测定管加入20 μ L的Foxp3-PE抗体(杭州联科生物技术股份有限公司,规格815002-50),对照管加入20 μ L的PE同型IgG抗体,在暗室室温下孵育30 min,上流式细胞仪检查Treg水平。Th17:将浓度为 1×10^6 个/mL的骨髓单个核细胞接种于12孔板,在接种板孔中依次加入佛波酯(上海安研商贸有限公司,品牌sigma,规格5 mg)50 ng/mL、离子霉素(上海安研商贸有限公司,品牌sigma,规格5 mg)1 μ g/mL和莫能霉素(上海安研商贸有限公司,品牌sigma,规格5 mg)2 nmol/mL,在CO₂培养箱中培养4h(温度37℃),收集培养后的细胞液,分别加入测定管和对照管,洗涤,用100 μ L的缓冲液重悬,重悬后的测定管和对照管加入20 μ L CD4-FITC抗体,混匀后孵育30 min(孵育条件:暗室、室温),洗涤、破膜方法同检查Treg的步骤,测试管加入20 μ L的IL-17抗体(艾美捷科技有限公司,品牌BioVision,规格5176-100),对照管加入20 μ L的同型IgG抗体在暗室室温下孵育30 min,上流式细胞仪检测Th17水平。测定Treg、Th17水平后,计算Treg/Th17水平。

1.2.5 血清IL-6、IL-10检测 血标本在2000 r/min下离心

10 min,有效离心半径 8 cm,取上层血清采用酶联免疫吸附法检测 IL-6、IL-10 水平,IL-6 ELISA 试剂盒(试剂盒购于北京义翘神州科技股份有限公司),IL-10 ELISA 试剂盒(试剂盒购于上海中乔新舟生物科技有限公司)。检测过程中严格按照厂家提供的试剂盒说明进行操作。

1.3 统计学方法

本研究所得实验数据均采用 SPSS25.0 进行统计学处理。Treg、Th17、Treg/Th17、IL-6 和 IL-10 水平等计量资料经正态性检验符合正态分布,用均数 $\pm$ 标准差($\bar{x}\pm s$)描述,检验,多组比较采用单因素方差分析,治疗前后比较采用重复测量数据方

差分析;采用 Spearman 相关性分析法分析单个核细胞 Treg、Th17、Treg/Th17 及血清 IL-6、IL-10 与 MM 患者 Durie-Salmon 分期、治疗效果的相关性。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 不同分期组单个核细胞、血清学指标比较

MM 患者骨髓单个核细胞 Treg、Treg/Th17 及血清 IL-6、IL-10 水平 III 期组高于 II 期组,II 期组高于 I 期组 ($P<0.05$);骨髓单个核细胞 Th17 水平各组比较差异无统计学意义 ($P>0.05$)。详见表 1。

表 1 不同分期组单个核细胞、血清学指标比较($\bar{x}\pm s$)

Table 1 Comparison of mononuclear cells and serological indexes in different stage groups($\bar{x}\pm s$)

Groups	n	Treg(%)	Th17(%)	Treg/Th17	IL-6(pg/mL)	IL-10(pg/mL)
Phase I	19	6.32 $\pm$ 1.18	1.73 $\pm$ 0.26	3.65 $\pm$ 0.58	7.83 $\pm$ 1.17	41.27 $\pm$ 9.33
Phase II	23	7.94 $\pm$ 1.12*	1.77 $\pm$ 0.28	4.49 $\pm$ 0.81*	13.28 $\pm$ 2.24*	82.75 $\pm$ 17.36*
Phase III	18	9.28 $\pm$ 1.76**	1.92 $\pm$ 0.32**	4.91 $\pm$ 0.52**	22.46 $\pm$ 4.38**	120.46 $\pm$ 27.48**
F	-	9.362	0.874	4.763	74.359	51.489
P	-	0.000	0.763	0.000	0.000	0.000

Note: compared with phase I group, * $P<0.05$. Compared with phase II group, ** $P<0.05$.

2.2 不同疗效组单个核细胞、血清学指标比较

治疗前,骨髓单个核细胞 Treg、Th17、Treg/Th17 及血清 IL-6、IL-10 水平有效组与无效组比较差异无统计学意义 ($P>0.05$);有效组治疗后骨髓单个核细胞 Treg、Treg/Th17 及血清 IL-6、IL-10 水平较治疗前明显降低 ($P<0.05$),Th17 水平较治疗前无明显变化 ($P>0.05$);无效组骨髓单个核细胞 Treg、

Th17、Treg/Th17 及血清 IL-6、IL-10 水平与治疗前比较差异无统计学意义 ($P>0.05$);治疗后,骨髓单个核细胞 Treg、Treg/Th17 及血清 IL-6、IL-10 水平无效组高于有效组 ($P<0.05$),Th17 水平有效组与无效组比较差异无统计学意义 ($P>0.05$)。详见表 2。

表 2 不同疗效组单个核细胞、血清学指标比较($\bar{x}\pm s$)

Table 2 Comparison of mononuclear cells and serological indexes in different therapeutic groups($\bar{x}\pm s$)

Groups	Time	Treg(%)	Th17(%)	Treg/Th17	IL-6(pg/mL)	IL-10(pg/mL)
Effective group (n=43)	Before treatment	7.76 $\pm$ 1.59	1.79 $\pm$ 0.25	4.34 $\pm$ 0.73	14.22 $\pm$ 1.64	80.67 $\pm$ 20.14
	After treatment	5.83 $\pm$ 1.24**	1.76 $\pm$ 0.22	3.31 $\pm$ 0.64**	4.27 $\pm$ 0.85**	33.48 $\pm$ 8.73**
Ineffective group (n=17)	Before treatment	8.01 $\pm$ 1.72	1.83 $\pm$ 0.31	4.38 $\pm$ 0.78	14.54 $\pm$ 1.81	81.58 $\pm$ 20.56
	After treatment	7.69 $\pm$ 1.66	1.81 $\pm$ 0.29	4.25 $\pm$ 0.81	14.38 $\pm$ 1.68	94.87 $\pm$ 22.54

Note: compared with the ineffective group after treatment, * $P<0.05$. Compared with before treatment in the group, ** $P<0.05$.

2.3 相关性分析

骨髓单个核细胞 Treg、Treg/Th17 及血清 IL-6、IL-10 水平与 MM 患者 Durie-Salmon 分期呈正相关关系,与治疗效果呈负相关关系 ($P<0.05$)。骨髓单个核细胞 Treg、Treg/Th17 及血清 IL-6、IL-10 水平越高,MM 患者 Durie-Salmon 分期越高,治疗效果越差。骨髓单个核细胞 Th17 水平与 MM 患者的 Durie-Salmon 分期、治疗效果无明显的相关性 ($P>0.05$)。详见表 3。

3 讨论

由于 MM 肿瘤细胞起源于骨髓中的浆细胞,临床上通常

将 MM 归为 B 淋巴细胞瘤范畴,是一种浆细胞恶性增殖性疾病^[10]。由于 MM 患者体内的浆细胞在骨髓内异常增殖,会造成机体的溶骨性破坏和凝血功能障碍,多数患者伴有多发性溶骨性损害、高钙血症、肾脏损伤、贫血等症状。而 MM 患者机体正常免疫球蛋白的生成受抑,导致多数患者还伴有细菌感染症状。由于 MM 发病原因复杂,发病机制尚不明确,给临床治疗及早期预后评估带来较大的困难。

Treg 细胞是 CD4⁺T 淋巴细胞的一个亚群,Th17 是 CD4⁺T 淋巴细胞的新亚群,Treg、Th17 细胞是除 Th1 和 Th2 细胞亚群外的另一对免疫调节细胞^[11,12]。Treg 细胞高表达膜抗原 CD25 和转录因子 Foxp3,在免疫反应中具有免疫耐受、抑制免疫应

表 3 单个核细胞、血清学指标与 MM 患者 Durie-Salmon 分期、治疗效果的相关性

Table 3 Correlation between mononuclear cells, serological indexes and Durie-Salmon stage and therapeutic effect in patients with MM

Indexes	Durie-Salmon stage		Therapeutic effect	
	r_s	P	r_s	P
Treg	0.673	0.000	-6.885	0.000
Th17	0.085	0.914	-0.102	0.827
Treg/Th17	0.762	0.000	-0.744	0.000
IL-6	0.736	0.000	-0.737	0.000
IL-10	0.812	0.000	-0.864	0.000

答双重功能,能够直接抑制 CD4⁺、CD8⁺ 等,同时也可以通过分泌 IL-10、转化生长因子 β 等间接抑制免疫细胞的激活^[13,14]。有研究^[15,16]表明 Treg 细胞在免疫中的作用主要表现为为肿瘤细胞的免疫逃逸创造有利环境。已有研究^[17]证实,与健康人群比较,MM 患者骨髓中 Treg 细胞标记物 Foxp3 和 CTLA4 的表达量异常升高,MM 患者体内存在 Treg 细胞活化和功能亢进功能的情况。Th17 细胞特异性分泌 IL-17,可诱导肿瘤坏死因子- α 、IL-1、IL-6、粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子等炎症因子大量产生,并高表达转录因子核受体,通过调节中性粒细胞的生成和炎症因子产生与募集介导免疫性疾病的产生与发展^[18,19]。有研究^[20]表明,Th17 细胞在免疫中的作用机制为通过分泌 IL-17 促进 MM 肿瘤细胞增殖并抑制患者自身免疫功能,MM 患者 Th17 细胞比例增高的原因可能是由骨髓内成骨细胞过度表达 IL-6 导致 Th0 细胞向 Th17 转化导致的。目前关于 MM 患者 Treg、Th17 及 Treg/Th17 的研究结果存在较大的差异,许婷等^[21]的研究显示 MM 患者外周血 Treg 细胞比例降低, Th17 比例升高,Treg/Th17 明显下降。另有研究^[22]显示 MM 患者 Th17 比例虽然与健康对照组比较无差异,但其转录因子 ROR- γ t mRNA 相对表达量高于对照组。造成这种差异可能是由于样本量及样本特异性造成的。本研究显示,MM 患者骨髓单个核细胞 Treg、Treg/Th17 水平随着 Durie-Salmon 分期的增高而增高,治疗后骨髓单个核细胞 Treg、Treg/Th17 水平无效组高于有效组,且有效组治疗后骨髓单个核细胞 Treg、Treg/Th17 水平较治疗前明显降低,相关性分析显示骨髓单个核细胞 Treg、Treg/Th17 水平与 MM 患者 Durie-Salmon 分期呈正相关,与治疗效果呈负相关。提示 MM 患者体内存在 Treg/Th17 失衡的情况,且失衡严重程度与肿瘤分期进展而加重,影响临床治疗效果。由此我们认为,早期检测 Treg、Treg/Th17 水平有助于 MM 患者预后判断,促进 Treg/Th17 代谢平衡可能可以作为 MM 的一种免疫疗法。

IL-6 是活化的 T 细胞及成纤维细胞产生的淋巴因子,是一种调节细胞生长、分化以及免疫活性的细胞因子,在机体中可促进 B 细胞活化和促进 T 细胞的增殖,在炎症反应中扮演着重要角色^[23]。在机体处于 MM 条件下,IL-6 可由 MM 细胞和骨髓基质细胞等以自分泌或旁分泌的形式产生,可刺激 MM 细胞分泌异常免疫球蛋白,引起机体免疫紊乱及病理损伤^[24]。IL-10 是一种多细胞源、多功能的细胞因子,具有调节细胞的生长和促进细胞分化的功能,在机体炎性反应和免疫反应中发挥重要作用^[25]。IL-10 主要由 Th2 细胞、单核细胞及活化的 B 细胞

合成^[26],其一方面通过促进 B 细胞向浆细胞分化^[27],另一方面通过发挥免疫抑制从而有利于肿瘤细胞实现免疫逃逸^[28],进而参与 MM 病情进展过程。目前,学界关于 MM 与 IL-6 关系的研究报告较多,而关于 MM 与 IL-10 的研究报告则相对较为罕见,相关研究^[29,30]均显示 MM 患者血清 IL-6、IL-10 水平均高于健康对照组。本研究显示,随着 MM 肿瘤细胞临床分期 Durie-Salmon 分期的增高,血清 IL-6、IL-10 水平亦增高,治疗后血清 IL-6、IL-10 水平无效组高于有效组,且有效组治疗后血清 IL-6、IL-10 水平较治疗前明显降低,相关性分析显示血清 IL-6、IL-10 水平与 MM 患者 Durie-Salmon 分期呈正相关,与治疗效果呈负相关。这提示,IL-6、IL-10 参与了 MM 病情进展过程,与 MM 患者病情严重程度呈正相关,早期检测血清 IL-6、IL-10 水平有助于早期评估临床治疗效果。

综上所述,MM 患者存在 Treg 细胞、IL-6、IL-10 异常表达情况和 Treg/Th17 代谢失衡情况,Treg、Treg/Th17、IL-6、IL-10 水平与 MM 肿瘤临床分期呈正相关,与治疗效果呈负相关,早期检测骨髓单个核细胞 Treg、Treg/Th17 水平及血清 IL-6、IL-10 水平有助于早期预测临床治疗效果,促进 Treg/Th17 代谢平衡和抑制炎症反应可能可以作为 MM 的一种治疗思路。

参考文献(References)

- [1] Pawlyn C, Davies FE. Toward personalized treatment in multiple myeloma based on molecular characteristics[J]. Blood, 2019, 133(7): 660-675
- [2] Agoston GS, Tobias WK, Mette BL, et al. The real-world outcomes of multiple myeloma patients treated with daratumumab [J]. PLoS One, 2021, 16(10): e0258487
- [3] Annamaria G, Kenneth CA. Multiple myeloma: the (r)evolution of current therapy and a glance into future[J]. Haematologica, 2020, 105(10): 2358-2367
- [4] 褚娜利,张靖宇,郭丽,等. 多发性骨髓瘤化疗后合并肺部感染患者呼吸及炎症指标水平分析[J]. 重庆医学, 2021, 50(8): 1309-1313
- [5] 林薇,梁月雄,莫淑宜. 化疗序贯 CIK 细胞输入对老年多发性骨髓瘤患者免疫、炎症因子的影响 [J]. 中国医师杂志, 2020, 22(2): 275-277
- [6] 任亮,刘澎. 白细胞介素-6 相关抗体治疗多发性骨髓瘤的研究进展 [J]. 中华血液学杂志, 2021, 42(6): 525-528
- [7] 钟洁莹,聂汉祥. 产生白细胞介素-10 的树突状细胞与免疫耐受[J]. 国际免疫学杂志, 2021, 44(3): 280-284
- [8] 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(2015

- 年修订[J]. 中华内科杂志, 2015, 54(12): 1066-1070
- [9] 张骏, 巫刚, 邓宏宇, 等. 多发性骨髓瘤预后指标与 Durie-Salmon 分期和 ISS 分期的相关性分析[J]. 临床荟萃, 2005, 20(2): 78-79
- [10] Mariko I, Risa T, Asako T, et al. SLAMF3-Mediated Signaling via ERK Pathway Activation Promotes Aggressive Phenotypic Behaviors in Multiple Myeloma[J]. Mol Cancer Res, 2020, 18(4): 632-643
- [11] 许德英, 孙真真, 王小利, 等. 初诊中性粒细胞与淋巴细胞比值、淋巴细胞亚群及免疫分型对多发性骨髓瘤患者总生存时间的影响[J]. 中国实验诊断学, 2020, 24(5): 722-726
- [12] Marco R, Emanuela A, Cirino B, et al. miR-21 antagonism abrogates Th17 tumor promoting functions in multiple myeloma [J]. Leukemia, 2021, 35(3): 823-834
- [13] 刘莉, 续珊, 焦沃尔, 等. 调节性 T 细胞亚群的分化机制与功能研究进展[J]. 中华耳鼻咽喉头颈外科杂志, 2021, 56(5): 522-527
- [14] Chen DD, Tang P, Liu LX, et al. Bone marrow-derived mesenchymal stem cells promote cell proliferation of multiple myeloma through inhibiting T cell immune responses via PD-1/PD-L1 pathway[J]. Cell Cycle, 2018, 17(7): 858-867
- [15] 倪红波, 冯辉. 肿瘤浸润调节性 T 细胞生物学特性及调节性 T 细胞在肿瘤免疫治疗中的应用[J]. 肿瘤研究与临床, 2021, 33(5): 397-400
- [16] Yin QM, Su ZH, Wang G, et al. Recent advances in the role of Th17/Treg cells in tumor immunity and tumor therapy [J]. Immunol Res, 2021, 69(5): 398-414
- [17] 高勇, 于萍, 韩妹坤, 等. Th9、Th17 和 Treg 细胞及其细胞因子在初诊多发性骨髓瘤中的研究[J]. 中国输血杂志, 2021, 34(8): 840-843
- [18] 陈和敏, 申婷, 游晶, 等. Th17 细胞的分化、调节及其主要细胞因子和功能[J]. 现代生物医学进展, 2015, 15(1): 191-194
- [19] Yin Q, Su Z, Wang G, et al. Recent advances in the role of Th17/Treg cells in tumor immunity and tumor therapy [J]. Immunol Res, 2021, 69(5): 398-414
- [20] Dandan C, Ping T, Linxiang L, et al. Bone marrow-derived mesenchymal stem cells promote cell proliferation of multiple myeloma through inhibiting T cell immune responses via PD-1/PD-L1 pathway[J]. Cell Cycle, 2018, 17(7): 858-867
- [21] 许婷, 唐亚男, 何月茹, 等. NK 细胞及调节性 T 细胞在多发性骨髓瘤中的表达水平及其意义 [J]. 临床血液学杂志, 2020, 33(3): 187-190
- [22] 邹健, 孙丽华, 范小红, 等. 多发性骨髓瘤患者 Treg 细胞、Th17 细胞及相关转录因子 mRNA 的表达及临床意义 [J]. 中国临床医学, 2018, 25(6): 895-899
- [23] Joanna P, Sylwia P, Lilla PS, et al. Association of Dietary Inflammatory Index with Serum IL-6, IL-10, and CRP Concentration during Pregnancy[J]. Nutrients, 2020, 12(9): 2789
- [24] Li Y, Du Z, Wang X, et al. Association of IL-6 Promoter and Receptor Polymorphisms with Multiple Myeloma Risk: A Systematic Review and Meta-Analysis [J]. Genet Test Mol Biomarkers, 2016, 20(10): 587-596
- [25] Liu CD, Chang CC, Huang WH. The perspectives of interleukin-10 in the pathogenesis and therapeutics of multiple myeloma [J]. Tzu Chi Med J, 2020, 33(3): 257-262
- [26] Enayat N, Cheng ML, Sarah S, et al. Immune Cell Infiltration into the Eye Is Controlled by IL-10 in Recoverin-Induced Autoimmune Retinopathy[J]. J Immunol, 2019, 202(4): 1057-1068
- [27] Sun MM, He C, Chen L, et al. ROR γ t Represses IL-10 Production in Th17 Cells To Maintain Their Pathogenicity in Inducing Intestinal Inflammation[J]. J Immunol, 2019, 202(1): 79-92
- [28] Paul G, Sarah R, Laura G, et al. Expression of TAM-R in Human Immune Cells and Unique Regulatory Function of MerTK in IL-10 Production by Tolerogenic DC[J]. Front Immunol, 2020, 11(25): 1-12
- [29] 褚娜利, 张靖宇, 范洪. 不同血液分离结果的多发性骨髓瘤患者 IL-6、IL-10、TNF- α 、 β 2-MG 表达水平及临床意义 [J]. 中国实验血液学杂志, 2020, 28(5): 1625-1630
- [30] 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

(上接第 2712 页)

- [25] 赵玉芳, 陈建丽, 陈春燕. 主动充气保暖系统用于食管癌切除术患者的效果观察[J]. 中国基层医药, 2020, 27(12): 1502-1505
- [26] 李帅, 张耀文, 申磊, 等. 主动体温干预对老年患者经尿道前列腺电切术围术期凝血功能的影响[J]. 临床和实验医学杂志, 2017, 16(20): 2053-2057
- [27] Li LR, You C, Chaudhary B. Intraoperative mild hypothermia for postoperative neurological deficits in people with intracranial aneurysm[J]. Cochrane Database Syst Rev, 2016, 3(3): CD008445
- [28] 陈宇, 叶馨, 余小芳, 等. 术中保温对老年患者全麻苏醒期谵妄的影响[J]. 中华麻醉学杂志, 2019, 39(2): 147-149
- [29] 滕成玲, 赵玉, 吕德珍. 不同保温策略对老年开腹胃癌手术患者术后认知功能障碍的影响[J]. 中国医药, 2018, 13(11): 1705-1708
- [30] 杨雪丽, 袁双燕, 罗漂漂. 主动充气保暖系统对全髋关节置换患者术中低体温干预效果分析 [J]. 中国药物与临床, 2019, 19(24): 4336-4337
- [31] Yan L, Yao L, Zhao Q, et al. Risk Prediction Models for Inadvertent Intraoperative Hypothermia: A Systematic Review [J]. J Perianesth Nurs, 2021, 36(6): 724-729
- [32] Poveda Vde B, Martinez EZ, Galvão CM. Active cutaneous warming systems to prevent intraoperative hypothermia: a systematic review [J]. Rev Lat Am Enfermagem, 2012, 20(1): 183-191