

多发性骨髓瘤患者外周血 VCAN mRNA 和 CCND1 mRNA 表达水平与病情进展及预后的相关性研究

李洁茹, 李 婉, 徐晓坤, 马圣宇 (安徽医科大学附属宿州医院 / 安徽省宿州市立医院血液内科, 安徽宿州 234000)

摘要: **目的** 探讨外周血多功能蛋白聚糖 (VCAN)、细胞周期蛋白 D1 (CCND1) 水平与多发性骨髓瘤 (MM) 病情进展及预后的关系。**方法** 选择2018年1月~2022年5月宿州市立医院血液内科收治的121例初次诊断MM患者 (MM组) 和109例健康志愿者 (对照组), 根据国际分期系统 (ISS) 将MM患者分为I期组 ($n=46$)、II期组 ($n=41$) 和III期组 ($n=34$)。实时荧光定量聚合酶链反应 (RT-PCR) 检测外周血 VCAN mRNA, CCND1 mRNA 表达水平, 出院后随访24个月, 统计MM患者生存情况。比较不同ISS分期MM患者外周血 VCAN mRNA, CCND1 mRNA 表达水平的差异。Kaplan-Meier 法绘制MM生存曲线, 建立多因素 COX 风险比例回归分析影响MM患者预后的因素。**结果** MM组外周血 VCAN mRNA (2.69 ± 0.63), CCND1 mRNA (3.29 ± 0.63) 表达水平均高于对照组 (1.32 ± 0.46 , 1.53 ± 0.37), 差异具有统计学意义 ($t=18.659$, 25.473 , 均 $P < 0.05$)。III期组外周血 VCAN mRNA (3.05 ± 0.31), CCND1 mRNA (3.75 ± 0.21) 表达水平高于II期组 (2.76 ± 0.31 , 3.29 ± 0.36), I期组 (2.36 ± 0.25 , 2.95 ± 0.29), 差异具有统计学意义 ($t=7.626 \sim 16.831$, 均 $P < 0.05$)。随访期间失访1例, 死亡36例, 存活84例。VCAN mRNA (57.63%), CCND1 mRNA (56.67%) 高表达MM患者总生存率低于VCAN mRNA (81.63%), CCND1 mRNA (83.33%) 低表达, 差异具有统计学意义 ($\chi^2=8.727$, 10.820 , 均 $P < 0.05$)。死亡组年龄大于生存组 ($t=3.020$), ISS III期、骨髓浆细胞比例 $\geq 60\%$, 染色体核型 1q21+ 比例、外周血 VCAN mRNA, CCND1 mRNA 表达均高于生存组 ($t/\chi^2=5.988 \sim 8.589$), 差异具有统计学意义 (均 $P < 0.05$)。多因素 COX 风险比例分析, ISS III期、高表达 VCAN mRNA, 高表达 CCND1 mRNA 是MM患者随访期间死亡的危险因素 (Wald $\chi^2=10.672$, 5.682 , 5.969 , 均 $P < 0.05$)。**结论** MM患者外周血中 VCAN mRNA, CCND1 mRNA 表达显著增高, 且与高临床分期和不良预后有关。

关键词: 多发性骨髓瘤; 多功能蛋白聚糖; 细胞周期蛋白 D1

中图分类号: R733.3; R730.43 文献标志码: A 文章编号: 1671-7414 (2025) 02-024-06

doi:10.3969/j.issn.1671-7414.2025.02.005

Correlation between VCAN mRNA and CCND1 mRNA Expression Levels in Peripheral Blood of Patients with Multiple Myeloma and Disease Progression and Prognosis

LI Jieru, LI Wan, XU Xiaokun, MA Shengyu (Department of Hematology, Suzhou Hospital of Anhui Medical University / Suzhou Municipal Hospital of Anhui Province, Anhui Suzhou 234000, China)

Abstract: **Objective** To investigate the relationship between the levels of Versican (VCAN) and Cyclin D1 (CCND1) in peripheral blood and the progression and prognosis of multiple myeloma (MM). **Methods** A total of 121 patients with MM (MM group) and 109 healthy volunteers (control group) were selected and admitted to the Department of Hematology of Suzhou Municipal Hospital from January 2018 to May 2022. According to the International Staging System (ISS), the patients with MM were divided into a stage I group ($n=46$), a stage II group ($n=41$), and a stage III group ($n=34$). Real time fluorescence quantitative PCR (RT-PCR) was used to detect the expression levels of VCAN mRNA and CCND1 mRNA in peripheral blood, the patients were followed up for 24 months after discharge to make statistics on the survival of MM patients. The VCAN mRNA and CCND1 mRNA expression in the peripheral blood of MM patients with different ISS was compared. Kaplan-Meier method was used to draw the survival curve of MM, and multi-factor COX proportional regression analysis was established to analyze the factors affecting the prognosis of MM patients. **Results** The expressions of VCAN mRNA (2.69 ± 0.63) and CCND1 mRNA (3.29 ± 0.63) in peripheral blood of MM group were higher than those of control group (1.32 ± 0.46 , 1.53 ± 0.37), and the differences were statistically significant ($t=18.659$, 25.473 , all $P < 0.05$). The expressions of VCAN mRNA (3.05 ± 0.31) and CCND1 mRNA (3.75 ± 0.21) in peripheral blood of stage III group were higher than those of stage II (2.76 ± 0.31 , 3.29

基金项目: 安徽省卫生健康委科研立项项目: AHWJ2020b0057。

作者简介: 李洁茹 (1992-), 女, 硕士, 主治医师, 研究方向: 血液系统疾病的诊断及治疗, E-mail: 15855518823@163.com。

± 0.36) and stage I groups (2.36 ± 0.25 , 2.95 ± 0.29), and the differences were statistically significant ($t=7.626 \sim 16.831$, all $P<0.05$). During the follow-up period, 1 case was lost to follow-up, 36 cases died and 84 cases survived. The overall survival rate of patients with high VCAN mRNA(58.06%) and CCND1 mRNA (57.14%) expression MM was lower than that of patients with low VCAN mRNA(82.76%) and CCND1 mRNA (84.21%), and the differences were statistically significant ($\chi^2=8.727$, 10.820, all $P<0.05$). The age of the death group was higher than that of the survival group ($t=3.020$), ISS stage III, and bone marrow cells proportion $\geq 60\%$, chromosome karyotype 1q21+ proportion, peripheral blood VCAN mRNA and CCND1 mRNA i expression were all higher than those of the survival group ($t/\chi^2=5.988 \sim 8.589$), and the differences were statistically significant (all $P<0.05$), respectively. Multivariate COX risk ratio analysis, ISS stage III, high expression of VCAN mRNA and CCND1 mRNA were risk factors for death in MM patients during follow-up (Wald $\chi^2=10.672$, 5.682, 5.969, all $P<0.05$). **Conclusion** The expression of VCAN mRNA and CCND1 mRNA in peripheral blood of MM patients is significantly increased, which is related to high clinical stage and poor prognosis.

Keywords: multiple myeloma; versican; cyclin D1

多发性骨髓瘤 (MM) 是世界上第二常见的血液系统恶性肿瘤, 其发病率在世界范围内呈上升趋势, 尽管新治疗策略和移植技术层出不穷, 完全缓解率 (CR) 和无进展生存时间 (PFS) 有所改善, 但仍然是一种无法治愈的疾病^[1-2]。多功能蛋白聚糖 (Versican, VCAN) 是一种细胞外基质蛋白多糖, 参与细胞增殖、新生血管生成、上皮间质转化以及组织侵袭和转移过程, 在癌症发展中起关键作用^[3]。目前已有研究显示 VCAN 在肝细胞癌中表达上调, 与分化不良、血管浸润、低生存率有关^[4]。细胞周期蛋白 D1 (cyclin D1, CCND1) 是一种由 CCND1 基因编码的细胞周期调节蛋白, 调控正常细胞和癌细胞从 G1 期进展到 S 期, 促使细胞增殖。已有证据证实在胃癌、卵巢癌等恶性肿瘤中 CCND1 作为致癌基因表达上调, 其过表达显著增强了癌细胞的增殖能力, 与不良预后密切相关^[5-6]。目前缺乏 VCAN, CCND1 在 MM 中的研究, 鉴于两者在恶性肿瘤中的作用, 本研究拟探讨外周血 VCAN, CCND1 与 MM 患者病情进展及预后的关系, 旨在为临床病情评估、治疗以及预后预测提供参考。

1 材料与方法

1.1 研究对象 本研究按照《赫尔辛基宣言》(2008 年) 第六次修订版进行, 并通过宿州市立医院机构审查委员会批准 (2023-032), 患者入组前均签署知情同意书。选择 2018 年 1 月 ~ 2022 年 5 月宿州市立医院血液内科收治的 121 例初次诊断为 MM 患者 (MM 组), 纳入标准: ①符合《中国多发性骨髓瘤诊治指南 (2017 年修订)》中 MM 相关诊断标准^[7]; ②取样前均未接受过化疗或放疗; ③年龄 ≥ 18 周岁。排除标准: ①并发其它血液肿瘤; ②并发其它实体肿瘤; ③临床和随访资料缺失。MM 组患者资料: 男性 75 例, 女性 46 例, 年龄 $55 \sim 77$ (65.96 ± 7.13) 岁; IgG 型 44 例, IgA 型 26 例, IgD 型 12 例, 轻链型 35 例, 不分泌型 4 例; 国际分期系统 (ISS) 分期^[8]中 I 期 46 例, II 期 41 例,

III 期 34 例。另选择性别、年龄相匹配的 109 例志愿者为对照组, 对照组由同时期我院体检中心招募, 均经体检排除肿瘤、系统性疾病。男性 61 例, 女性 48 例, 年龄 $53 \sim 75$ (65.12 ± 6.87) 岁。MM 组和对照组基线资料均衡性良好 ($t/\chi^2=0.908$, 0.860, 均 $P>0.05$)。

1.2 仪器与试剂 TRIzol 试剂 (美国 Invitrogen 公司), iScript™ cDNA Synthesis Kit (美国 Bio-Rad 公司), Applied Biosystems 7300 实时聚合酶链反应系统 (美国赛默飞公司), SYBR Premix Ex Taq™ II 试剂盒 (日本 Takara), 引物由上海生工生物工程有限公司合成。Attune CytPix 流式细胞分析仪 (美国赛默飞世尔科技公司),

1.3 方法

1.3.1 外周血 VCAN, CCND1 检测: MM 患者入组后次日晨起 (对照组体检日晨) 采集外周血静脉血 2ml 注入 EDTA 抗凝试管混匀, 加入等体积淋巴细胞分离液稀释后离心 (4°C , 3 000r/min, 10min, 离心半径 10cm) 分离外周血单核细胞 (PBMC)。采用 TRIzol 试剂从 PBMC 中提取总 RNA, 以总 RNA 为模板, 采用 iScript™ cDNA Synthesis Kit 将总 RNA 逆转录为 cDNA, 使用 Applied Biosystems 7300 实时 PCR 系统和 SYBR Premix Ex Taq™ II 试剂盒进行实时荧光定量聚合酶链反应 (RT-PCR)。反应体系: TB Green™ Fast qPCR Mix 12.5 μl , 上下游引物 10 $\mu\text{mol/L}$ 各 1 μl , 加反应缓冲液至 25 μl 。反应条件: 94°C 10min, 94°C 45s, 60°C 45s, 72°C 45s, 共 40 个循环。引物序列: VCAN F: 5'-TGGCATGAGAATGGCCAGTGGA-3', R: 5'-AAGCCAGAGACCCCTCCCCCA-3'; CCND1 F: 5'-CCCTCGGTGTCCTACTTCAAATG-3', R: 5'-CCTCCTCGCACTTCTGTTC-3'; GAPDH (内参) F: 5'-GAGTCCACTGGCGTCTTCAC-3', R: 5'-ATCTTGAGGCTGTTGTCATACTTCT-3'。2^{- $\Delta\Delta\text{Ct}$} 计算 VCAN mRNA, CCND1 mRNA 的相对表达量,

取3个重复孔的Ct平均值。

1.3.2 随访和临床资料收集：患者出院后接受电话随访和门诊复查，共随访24个月，第1年3个月随访一次，第2年6个月随访一次，统计随访期间患者总生存情况，根据随访结果分为死亡组($n=36$)和存活组($n=84$)，随访期间失访1例，总生存时间定义为确诊至死亡或随访截止时间。收集患者年龄、性别、体质量指数、免疫球蛋白分型、ISS分期、是否伴重度贫血(血红蛋白浓度 $<60\text{g/L}$)、是否骨髓浆细胞 $\geq 60\%$ ，是否为染色体核型1q21+，是否伴骨质破坏(X线检出局部骨质结构缺失，呈斑片状或虫蚀状骨破坏灶)及患者治疗方案。免疫球蛋白分型由我院检验科采用流式细胞术鉴别，染色体核型结果外送进行常规细胞遗传学分析获得。

1.4 统计学分析 采用SPSS25.0版统计学软件(美国IBM公司)分析数据，连续变量经Kolmogorov-Smirnov检验为正态分布，表示为均数 \pm 标准差($\bar{x}\pm s$)，两组间比较采用 t 检验；多组间比较采用单因素方差分析，两两比较采用LSD- t 检验；分类变量以 $n(\%)$ 表示，采用卡方检验。绘制MM患者Kaplan-Meier生存曲线并采用Log-Rank检验。构建MM患者预后的多因素COX风险比例回归方程，纳入单因素分析中差异具有统计学意义的变量并通过向后逐步法排除，最终筛选出影响因素。 $P<0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 MM组和对照组外周血VCAN mRNA, CCND1 mRNA表达比较 MM组外周血VCAN mRNA(2.69 ± 0.63)，CCND1 mRNA(3.29 ± 0.63)表达均高于对照组(1.32 ± 0.46 , 1.53 ± 0.37)，差异具有统计学意义($t=18.659$, 25.473 , 均 $P<0.001$)。

2.2 不同ISS分期MM患者外周血VCAN mRNA, CCND1 mRNA表达比较 I, II, III期外周血VCAN mRNA(2.36 ± 0.25 , 2.76 ± 0.31 , 3.05 ± 0.37)，CCND1 mRNA(2.95 ± 0.29 , 3.29 ± 0.36 , 3.75 ± 0.21)表达水平依次升高，差异具有统计学意义($F=50.776$, 70.820 , 均 $P<0.001$)。III期组外周血VCAN mRNA, CCND1 mRNA表达高于II期组、I期组($t=7.626$, 9.436 ; 13.492 , 16.831)；II期组外周血VCAN mRNA, CCND1 mRNA表达高于I期组($t=9.652$, 7.429)，差异具有统计学意义(均 $P<0.05$)。

2.3 不同VCAN mRNA, CCND1 mRNA表达MM患者生存曲线 见图1。根据VCAN mRNA和CCND1 mRNA表达均值进行分组，VCAN mRNA >2.69 为高表达组($n=59$)，VCAN mRNA ≤ 2.69 为低表达组($n=61$)；CCND1 mRNA >3.29 为高表达组($n=60$)，CCND1 mRNA ≤ 3.29 为低表达组($n=60$)。MM患者VCAN mRNA高表达组总生存率低于低表达组(57.63% vs 81.63%)，MM患者CCND1 mRNA高表达组总生存率低于低表达组(56.67% vs 83.33%)，差异具有统计学意义(Log-Rank $\chi^2=8.727$, 10.820 , 均 $P<0.05$)。

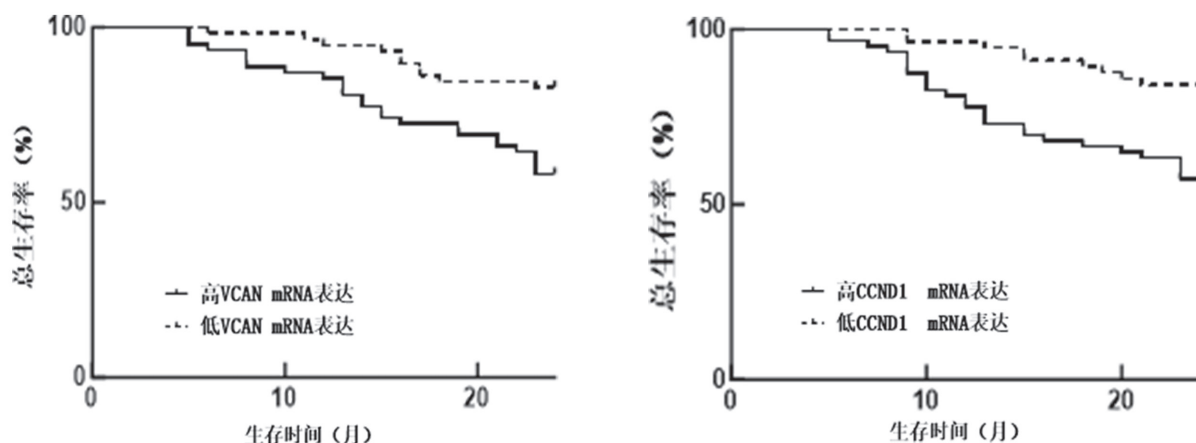


图1 不同VCAN mRNA, CCND1 mRNA表达MM患者生存曲线

2.4 影响MM患者出院24个月死亡的单因素分析 见表1。死亡组年龄大于生存组，ISS III期、骨髓浆细胞比例 $\geq 60\%$ ，染色体核型1q21+比例、外周血VCAN mRNA, CCND1 mRNA表达均高于生存组，差异具有统计学意义(均 $P<0.05$)。

2.5 影响MM患者预后的多因素COX回归分

析 见表2。以MM患者随访期间生存情况为因变量(赋值: 0=生存, 1=死亡)，自变量中连续性变量未赋值，直接代入方程，分类变量采用二分类赋值。最终ISS III期、VCAN mRNA高表达、CCND1 mRNA高表达是MM患者随访期间死亡的危险因素(均 $P<0.05$)。

表 1 影响 MM 患者预后的单因素分析 [$\bar{x}\pm s$, n (%)]					
因 素		死亡组 ($n=36$)	生存组 ($n=84$)	t/χ^2 值	P 值
年龄 (岁)		68.65 \pm 7.32	64.76 \pm 6.07	3.020	0.003
性别	男	23 (63.89)	51 (60.71)	0.107	0.743
	女	13 (36.11)	33 (39.29)		
体质量指数 (kg/m^2)		22.12 \pm 1.57	22.62 \pm 1.61	1.570	0.119
免疫球蛋白分型	IgG 型	12 (33.33)	32 (38.10)	1.101	0.894
	IgA 型	7 (19.44)	19 (22.62)		
	IgD 型	5 (13.89)	7 (8.33)		
	轻链型	11 (30.56)	24 (28.57)		
	不分泌型	1 (2.78)	2 (2.38)		
ISS 分期	I ~ II 期	14 (38.89)	53 (63.10)	5.988	0.014
	III 期	22 (61.11)	31 (36.90)		
重度贫血	是	27 (75.00)	68 (80.95)	0.541	0.462
	否	9 (25.00)	16 (19.05)		
骨质破坏	是	5 (13.89)	9 (10.71)	0.246	0.620
	否	31 (86.11)	75 (89.29)		
骨髓浆细胞 $\geq 60\%$	是	22 (61.11)	31 (36.90)	5.988	0.014
	否	14 (38.89)	53 (63.10)		
染色体核型 1q21+	是	23 (63.89)	33 (39.29)	6.129	0.013
	否	13 (36.11)	51 (60.71)		
治疗方案	蛋白酶体抑制剂为基础治疗	18 (50.00)	47 (55.95)	0.514	0.773
	免疫调节剂为基础治疗	14 (38.89)	27 (32.15)		
	CD38 单抗为基础的治疗	4 (11.11)	10 (11.90)		
VCAN mRNA		3.01 \pm 0.34	2.58 \pm 0.21	8.447	< 0.001
CCND1 mRNA		3.63 \pm 0.27	3.18 \pm 0.26	8.589	< 0.001

表 2 影响 MM 患者预后的多因素 COX 回归分析					
因素	β	SE	Wald χ^2	HR(95%CI)	P 值
常数项	12.353	4.321	8.172	—	
ISS III 期	1.065	0.326	10.672	2.901 (1.756 ~ 4.791)	< 0.001
VCAN mRNA	0.503	0.211	5.682	1.653 (1.183 ~ 2.312)	0.002
CCND1 mRNA	0.496	0.203	5.969	1.642 (1.233 ~ 2.186)	< 0.001

3 讨论

MM 是一种 B 细胞恶性肿瘤，其特征是浆细胞的克隆增殖和扩增异常，产生单克隆免疫球蛋白抗体，临床表现为骨痛、骨折、高钙血症、肾功能不全以及骨髓衰竭^[9]。尽管近年来 MM 治疗方面取得了较大进展，蛋白酶体抑制剂如硼替佐米和卡非佐米，免疫治疗药物如来那度胺的问世和应用，使 MM 患者总生存率有所提高，但治疗后通常会发生

复发,无法治愈,患者生存率仍较低^[10]。因此需要新的方法来更好地对MM患者进行风险分层,以便为治疗选择和预后预测提供信息,生物标志物存在于体液或其他组织中,反映正常生理和病理过程,用于包括MM在内的疾病诊断或预后分析,被证实具有较高的价值。

本研究发现MM患者外周血中VCAN mRNA呈高表达,且VCAN mRNA高表达与高临床分期有关,通过Kaplan-Meier曲线和回归分析显示VCAN mRNA高表达是MM患者PFS生存率较低的危险因素,提示VCAN在MM中可能具有癌基因作用。目前VCAN也被证实是非小细胞肺癌^[11]、胃癌^[12]和食管鳞状细胞癌^[13]中呈高表达,与肿瘤恶性进展显著相关。研究显示肿瘤细胞和基质细胞是VCAN的主要来源,过度合成的VCAN刺激肿瘤细胞增殖,提高肿瘤细胞存活率,抑制其凋亡,VCAN还可与纤连蛋白、血管内皮生长因子相互作用促进新生血管形成,VCAN作为一种促增殖、黏附和迁移分子,可增强癌细胞的运动、迁移和侵袭能力^[3]。但是VCAN在MM的作用机制尚不清楚,推测可能的机制为:黏附斑激酶(FAK)是一类胞质非受体蛋白酪氨酸激酶,其磷酸化导致Syk/STAT3和Akt的激活,间接增强骨髓瘤细胞黏附在骨髓基质细胞上,增强MM细胞扩散和转移能力^[14]。VCAN过表达可激活FAK/STAT3信号通路,促使MM中恶性浆细胞的异常生长,促使MM病情恶性进展^[15]和低PFS生存率。VCAN是Wnt/ β -catenin信号通路的下游效应子,Wnt/ β -catenin信号通路在MM中激活,进一步上调VCAN表达,促进MM细胞的增殖、迁移和侵袭^[16],导致病情进展和不良预后。

本研究发现MM患者外周血中CCND1 mRNA表达显著上调,且CCND1 mRNA高表达与高临床分期有关,说明CCND1 mRNA过表达也可能参与MM病情进展过程。CCND1是细胞周期中同源细胞周期蛋白依赖性激酶4/6(CDK4/6)的关键变构激活剂,与CDK4/6形成活性复合物后磷酸化视网膜母细胞瘤蛋白,以推动从G1期到S期的进展,进而参与调控细胞周期的进程,当CCND1基因扩增或过度表达时导致细胞增殖失控,染色体重排和异常基因扩增,进而促进肿瘤的发生和发展^[17]。推测CCND1在MM发病过程的机制为:CCND1作为肿瘤细胞不受控制增殖相关原癌基因,其过表达可能直接增强MM细胞的增殖能力^[18],促使MM进展和不良预后发生。进一步回归分析显示CCND1 mRNA高表达是MM患者PFS生存率较低的危险因素,JIANG等^[19]人也指出CCND1

mRNA高表达与MM患者低PFS生存率有关,提示CCND1可能作为MM患者预后预测生物标志物。

综上,MM患者外周血中VCAN mRNA,CCND1 mRNA表达显著增高,VCAN mRNA高表达、CCND1 mRNA高表达与MM高临床分期有关,VCAN mRNA高表达、CCND1 mRNA高表达的MM患者PFS生存率偏低,VCAN mRNA,CCND1 mRNA有望成为MM患者预后不良的标志物。本研究随访时间有限,VCAN mRNA,CCND1 mRNA与MM患者长期生存的关系仍待进一步探讨。

参考文献:

- [1] 何进,张艳,申娟娟,等.多发性骨髓瘤患者血清可溶性PD-L1水平在辅助诊断及临床分型的价值研究[J].现代检验医学杂志,2021,36(2):15-18,110.
HE Jin, ZHANG Yan, SHEN Xianjuan, et al. Value of blood soluble PD-L1 in the auxiliary diagnosis and clinical subtype of multiple myeloma[J]. Journal of Modern Laboratory Medicine, 2021, 36(2): 15-18, 110.
- [2] PADALA S A, BARSOUK A, BARSOUK A, et al. Epidemiology, staging, and management of multiple myeloma[J]. Medical Sciences (Basel Switzerland), 2021, 9(1): 3.
- [3] PAPADAS A, ARAUZ G, CICALA A, et al. Versican and versican-matrikines in cancer progression, inflammation, and immunity [J]. the Journal of Histochemistry & Cytochemistry, 2020, 68(12): 871-885.
- [4] KATO K, FUKAI M, HATANAKA K C, et al. Versican secreted by cancer-associated fibroblasts is a poor prognostic factor in hepatocellular carcinoma[J]. Annals of Surgical Oncology, 2022, 29(11): 7135-7146.
- [5] NIE Min, WANG Yadong, YU Zenong, et al. AURKB promotes gastric cancer progression via activation of CCND1 expression[J]. Aging (Albany NY), 2020, 12(2): 1304-1321.
- [6] ZHU Dawei, HUANG Jie, LIU Ning, et al. PSMC2/CCND1 axis promotes development of ovarian cancer through regulating cell growth, apoptosis and migration[J]. Cell Death & Disease, 2021, 12(8): 730.
- [7] 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(2017年修订)[J].中华内科杂志,2017,56(11):866-870.
Chinese Hematology Association, Chinese Society of Hematology, Chinese Myeloma Committee-Chinese Hematology Association. The guidelines for the diagnosis and management of multiple myeloma in China (2017 revision) [J]. Chinese Journal of Internal Medicine, 2017, 56(11): 866-870.
- [8] GREIPP P R, SAN MIGUEL J, DURIE B G M, et al. International staging system for multiple myeloma[J]. Journal of Clinical Oncology, 2005, 23(15): 3412-3420.

- [9] WALLINGTON-BEDDOE C T, MYNOTT R L. Prognostic and predictive biomarker developments in multiple myeloma[J]. *Journal of Hematology & Oncology*, 2021, 14(1): 151.
- [10] ZHOU Fan, WANG Dongjiao, WEI Wei, et al. Comprehensive profiling of circular RNA expressions reveals potential diagnostic and prognostic biomarkers in multiple myeloma[J]. *BMC Cancer*, 2020, 20(1): 40.
- [11] CHANG Wenjing, ZHU Jichao, YANG Dianyu, et al. Plasma versican and plasma exosomal versican as potential diagnostic markers for non-small cell lung cancer[J]. *Respiratory Research*, 2023, 24(1): 140.
- [12] SONG Junquan, WEI Rongyuan, HUO Shiyang, et al. Versican enrichment predicts poor prognosis and response to adjuvant therapy and immunotherapy in gastric cancer[J]. *Frontiers in Immunology*, 2022, 13: 960570.
- [13] YAMAUCHI N, KANKE Y, SAITO K, et al. Stromal expression of cancer-associated fibroblast-related molecules, versican and lumican, is strongly associated with worse relapse-free and overall survival times in patients with esophageal squamous cell carcinoma[J]. *Oncology Letters*, 2021, 21(6): 445.
- [14] LIN Liang, ZHANG Xinwei, CAO Li, et al. Reelin promotes adhesion of multiple myeloma cells to bone marrow stromal cells via integrin $\beta 1$ signaling[J]. *Journal of Cancer*, 2017, 8(12): 2212-2222.
- [15] GUPTA N, KUMAR R, SETH T, et al. Targeting of stromal versican by miR-144/199 inhibits multiple myeloma by downregulating FAK/STAT3 signalling[J]. *RNA Biology*, 2020, 17(1): 98-111.
- [16] CHEN Hong, ZHAO Yuan, ZHANG Jiajia, et al. Promoting effects of miR-135b on human multiple myeloma cells via regulation of the Wnt/ β -catenin/versican signaling pathway [J]. *Cytokine*, 2021, 142:155495.
- [17] MEI Chao, WANG Tian, XU Baoli, et al. Association of CCND1 rs9344 polymorphism with lung cancer susceptibility and clinical outcomes: a case-control study[J]. *BMC Pulmonary Medicine*, 2024, 24(1): 167.
- [18] YAN Xiao, GAO Minjie, ZHANG Ping, et al. MiR-181a functions as an oncogene by regulating CCND1 in multiple myeloma[J]. *Oncology Letters*, 2020, 20(1): 758-764.
- [19] JIANG Yuwen, ZHANG Chenlu, LU Ling, et al. The prognostic role of cyclin D1 in multiple myeloma: a systematic review and meta-analysis [J]. *Technology in Cancer Research Treatment*, 2022, 21:15330338211065252.
- 收稿日期: 2024-04-30
修回日期: 2024-09-03

(上接第23页)

- [13] 陈婷, 吉佳梅, 李雅婷, 等. 多发性骨髓瘤早期复发患者临床特征的分析 [J]. *中国实验血液学杂志*, 2022, 30(4): 1144-1149.
- CHEN Ting, JI Jiamei, LI Yating, et al. Analysis of clinical characteristics in patients with early recurrence of multiple myeloma[J]. *Journal of Experimental Hematology*, 2022, 30(4): 1144-1149.
- [14] 龚盈盈, 闫晓爽, 王叶敏, 等. 多发性骨髓瘤患者的临床特征及预后因素分析 [J]. *中国实验血液学杂志*, 2021, 29(3): 772-780.
- GONG Yingying, YAN Xiaoshuang, WANG Yemin, et al. Clinical features and prognostic factors of patients with multiple myeloma[J]. *Journal of Experimental Hematology*, 2021, 29(3): 772-780.
- [15] AL SALEH A S, PARMAR H V, VISRAM A, et al. Increased bone marrow plasma-cell percentage predicts outcomes in newly diagnosed multiple myeloma patients[J]. *Clinical Lymphoma, Myeloma & Leukemia*, 2020, 20(9): 596-601.
- [16] 武晓倩, 李晨, 冯玉虎. 血清 $\beta 2$ -微球蛋白联合 C 反应蛋白与白蛋白比值对首诊多发性骨髓瘤预后的预测价值 [J]. *临床和实验医学杂志*, 2022, 21(17): 1833-1836.
- WU Xiaoqian, LI Chen, FENG Yuhu. Predictive value of serum $\beta 2$ -microglobulin combined with C-reactive protein to albumin ratio in the prognosis of first-diagnosed multiple myeloma[J]. *Journal of Clinical and Experimental Medicine*, 2022, 21(17): 1833-1836.
- [17] 任静静, 杨瑜, 王珊珊. 血清乳酸脱氢酶、 $\beta 2$ -微球蛋白水平与多发性骨髓瘤患者预后的关系 [J]. *癌症进展*, 2023, 21(12): 1337-1340.
- REN Jingjing, YANG Yu, WANG Shanshan. Relationship of serum lactate dehydmgense and $\beta 2$ -microglobulin levels with-prognosis of multiple myeloma patients[J]. *Cancer Progression*, 2023, 21(12): 1337-1340.
- [18] 朱成斌, 蔡春莲. 血常规指标对初诊多发性骨髓瘤临床分期和预后预测价值的研究 [J]. *临床血液学杂志*, 2021, 34(10): 723-727.
- ZHU Chengbin, CAI Chunlian. Study on predictive value of blood routine index in clinical staging and prognosis of newly diagnosed multiple myeloma[J]. *Journal of Clinical Hematology*, 2021, 34(10): 723-727.
- [19] 姜志圣, 马士超, 李振杰, 等. 多发性骨髓瘤骨病的手术治疗效果及预后的相关因素分析 [J]. *实用癌症杂志*, 2023, 38(7): 1205-1207, 1216.
- JIANG Zhisheng, MA Shichao, LI Zhenjie, et al. Analysis of the surgical treatment effect and prognosis of multiple myeloma bone disease[J]. *the Practical Journal of Cancer*, 2023, 38(7): 1205-1207, 1216.
- [20] 刘珊, 尚晋, 林芸, 等. 双打击型高危多发性骨髓瘤患者临床疗效和预后分析 [J]. *中华肿瘤杂志*, 2021, 43(11): 1209-1214.
- LIU Shan, SHANG Jin, LIN Yun, et al. Analysis of the clinical effects and outcome of patients with double-hit high-risk multiple myeloma[J]. *Chinese Journal of Oncology*, 2021, 43(11): 1209-1214.
- 收稿日期: 2024-05-29
修回日期: 2024-06-28