

多发性骨髓瘤患者骨髓骨硬化蛋白和核因子- κ B 受体活化因子表达及临床意义

张燕¹ 贾维军¹ 张瑞¹ 许加华¹

[摘要] **目的:**探讨多发性骨髓瘤(MM)患者骨髓上清液中骨硬化蛋白(Sclerostin)和核因子- κ B 受体活化因子(RANKL)表达水平及其临床意义。**方法:**收集 2018 年 1 月至 2020 年 6 月就诊的 60 例多发性骨髓瘤患者作为研究对象,基于国际分期系统(ISS)分期将多发性骨髓瘤患者分为 ISS I 期、II 期和 III 期,其中 ISS I 期患者 18 例,ISS II 期患者 23 例,ISS III 期患者 19 例。同时将同期通过骨髓穿刺证明其骨髓功能正常且无血液系统病症的 58 例健康人群作为对照组。收集整理多发性骨髓瘤患者的年龄、性别、体重指数、校正血钙、骨损伤、C 反应蛋白和乳酸脱氢酶等临床病理资料,检测并对比多发性骨髓瘤组和对照组骨髓骨硬化蛋白及 RANKL 表达水平。分析不同 ISS 分期的多发性骨髓瘤患者骨髓骨硬化蛋白和 RANKL 表达水平;采用 Pearson 等级相关分析多发性骨髓瘤患者骨髓骨硬化蛋白和 RANKL 表达水平相关性;采用 Kaplan-Meier 法分析骨髓骨硬化蛋白和 RANKL 表达水平与多发性骨髓瘤患者 3 年生存率的关系。**结果:**与对照组相比,多发性骨髓瘤组骨髓骨硬化蛋白和 RANKL 表达水平均显著升高($P < 0.05$)。多发性骨髓瘤患者临床病理特征结果显示,患者骨髓骨硬化蛋白和 RANKL 表达水平与校正血钙、C 反应蛋白和乳酸脱氢酶等密切相关($P < 0.05$)。不同 ISS 分期的多发性骨髓瘤患者骨髓骨硬化蛋白和 RANKL 表达水平差异有统计学意义($P < 0.05$),与 ISS I 期和 II 期患者相比,ISS III 期患者骨髓骨硬化蛋白和 RANKL 表达水平显著升高($P < 0.05$),ISS II 期患者骨髓骨硬化蛋白和 RANKL 表达水平显著高于 ISS I 期多发性骨髓瘤患者($P < 0.05$)。Pearson 等级相关分析显示,多发性骨髓瘤患者骨髓骨硬化蛋白和 RANKL 表达水平正相关($r = 0.551, P < 0.001$)。Kaplan-Meier 结果显示骨髓骨硬化蛋白高表达者的 3 年生存率低于骨硬化蛋白低表达者($\chi^2 = 3.916, P < 0.05$),骨髓 RANKL 高表达的多发性骨髓瘤患者 3 年生存率低于 RANKL 低表达患者($\chi^2 = 4.223, P < 0.05$)。**结论:**多发性骨髓瘤患者骨髓骨硬化蛋白和 RANKL 表达水平显著升高,且二者对于预测多发性骨髓瘤患者预后具有重要的临床应用价值。

[关键词] 多发性骨髓瘤;骨硬化蛋白;核因子- κ B 受体活化因子;临床病理特征

[中图分类号] R73.81 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1005-0205(2024)04-0044-05

DOI: 10.20085/j.cnki.issn1005-0205.240409

Expression and Clinical Significance of Sclerostin and RANKL in Multiple Myeloma Patients

ZHANG Yan¹ JIA Weijun¹ ZHANG Rui¹ XU Jiahua¹

¹Bazhong Central Hospital, Bazhong 636000, Sichuan China.

Abstract Objective: To investigate the expression levels of sclerostin and receptor activator of NF- κ B ligand (RANKL) in bone marrow supernatant of multiple myeloma (MM) patients and their clinical significance. **Methods:** 60 patients with MM from January 2018 to June 2020 were collected as research objects. Based on the International Staging System (ISS), patients with MM were divided into ISS stage I, II and III stages, including 18 patients with ISS stage I, 23 patients with ISS stage II and 19 patients with ISS stage III. At the same time, 58 patients who proved that their bone marrow function was normal through bone marrow aspiration and non-hematological diseases were included as the control group. The clinicopathological data of MM patients including age, sex, body mass index (BMI), corrected blood calcium, bone injury, C-reactive protein and lactate dehydrogenase were collected and sorted. The expression levels of sclerostin and

RANKL in bone marrow of MM group and control group were detected and compared. The expression levels of sclerostin and RANKL in bone marrow of MM patients with different ISS stages were analyzed. The correlation between the expression levels of RANKL and sclerostin in bone marrow of MM patients was analyzed by Pearson grade correlation. Kaplan-Meier method was used to analyze the relationship between the expression levels of sclerostin and RANKL in bone marrow and the three-year survival rate of MM patients. **Results:** Compared with control group, the expression levels of sclerostin and RANKL in bone marrow of MM group were significantly increased ($P < 0.05$). The clinicopathological characteristics of MM patients showed that the expression levels of sclerostin and RANKL in bone marrow were closely correlated with corrected blood calcium, C-reactive protein and lactate dehydrogenase ($P < 0.05$). There were significant differences in the expression levels of bone marrow sclerostin and RANKL in MM patients with different ISS stages ($P < 0.05$). Compared with patients with ISS stage I and II, the expression levels of bone marrow sclerostin and RANKL were significantly increased in patients with ISS stage III ($P < 0.05$). The expression levels of sclerostin and RANKL in bone marrow of ISS stage II patients were significantly higher than those of ISS stage I MM patients ($P < 0.05$). Pearson grade correlation analysis showed that the expression levels of bone marrow sclerostin and RANKL were positively correlated in MM patients ($r = 0.551, P < 0.001$). Kaplan-Meier results showed that the 3-year survival rate of patients with high expression of sclerostin in bone marrow was lower than that of patients with low expression of RANKL ($\chi^2 = 3.916, P < 0.05$), and the 3-year survival rate of patients with high expression of RANKL in bone marrow was lower than that of patients with low expression of RANKL ($\chi^2 = 4.223, P < 0.05$). **Conclusion:** The expression levels of sclerostin and RANKL in bone marrow of MM patients were significantly increased, and both of them had important clinical application value in predicting the prognosis of MM patients.

Keywords: multiple myeloma; sclerostin; receptor activator of NF- κ B ligand; clinicopathological features

多发性骨髓瘤 (Multiple Myeloma, MM) 是骨髓微环境中浆细胞的肿瘤性克隆增殖, 是第二大常见的血液系统恶性肿瘤^[1-2]。据统计全球每年新增多发性骨髓瘤病例占有新增癌症病例的 0.8%, 且多发性骨髓瘤目前尚无法治愈^[3-4], 因此寻找特异性强的生物学指标对于多发性骨髓瘤患者预后具有极高的临床价值。骨硬化蛋白 (Sclerostin) 通过抑制典型的 Wnt/ β -catenin 信号通路在抑制骨形成中发挥关键作用^[5-6], 另外, 核因子- κ B 受体活化因子 (Receptor Activator of NF- κ B Ligand, RANKL) 是刺激破骨细胞的产生和发育的重要因子, 对破骨细胞的形成、活化以及存活具有至关重要的作用^[7-8]。因此, 本研究通过检测多发性骨髓瘤患者骨髓中的骨硬化蛋白和 RANKL 水平, 分析不同国际分期系统 (ISS)^[9] 病程时期的多发性骨髓瘤患者骨髓中的二者水平差异, 探讨骨髓骨硬化蛋白和 RANKL 水平对多发性骨髓瘤患者预后的临床价值, 现报告如下。

1 研究对象和方法

1.1 研究对象

选取 2018 年 1 月至 2020 年 6 月在本院就诊的 60 例多发性骨髓瘤患者作为研究对象 (多发性骨髓瘤组), 另纳入同时期通过骨髓穿刺证明骨髓功能正常的 58 例作为对照组。

1.2 诊断标准

参考《中国多发性骨髓瘤诊治指南 (2017 年修订)》的相关诊断标准^[10]。

1.3 纳入标准

1) 首次发病且符合上述诊断标准; 2) 临床资料信息及病理材料齐全; 3) 同意且配合参加研究; 4) 预计生存期超过半年。

1.4 排除标准

1) 患有精神系统疾病; 2) 患有免疫系统或血液疾病; 3) 合并患有其他恶性肿瘤; 4) 处于严重感染或合并患有代谢性疾病; 5) 处于妊娠期或哺乳期的女性。

多发性骨髓瘤患者需进行颅骨、胸椎、肋骨、骨盆、腰椎及肱骨等的 X 线检查, 以排除溶骨病变以及骨质疏松, X 线检查阴性的患者还需进行 MRI 或者 CT 检查。参与受试的多发性骨髓瘤患者和对照组人群均知情同意, 且本研究经过本院伦理委员会批准 (审批号为 2018091605)。

1.5 方法

1.5.1 样本收集 收集患者骨髓 3~5 mL, 加入肝素进行抗凝处理, 随后缓慢加入淋巴细胞分离液, 再通过离心收集上清液待用。

1.5.2 骨髓骨硬化蛋白和 RANKL 表达水平检测 严格按照骨硬化蛋白和 RANKL 酶联免疫吸附测定 (ELISA) 试剂盒的步骤进行骨髓骨硬化蛋白和 RANKL 表达水平的定量检测。骨硬化蛋白试剂盒 (货号为 CSB-E13146h) 购于武汉华美生物工程有限公司; RANKL ELISA 试剂盒 (货号为 JL19459-96T) 购于上海将来实业股份有限公司。

1.6 随访

以门诊复查及电话的形式对所有受试的多发性骨髓瘤患者进行随访,随访时间截止到 2023 年 6 月,患者出现复发或癌因死亡时则随访结束,随访率为 100%。生存时间指术后日期至患者死亡时间或最终随访截止时间。

1.7 观察指标

1)比较对照组和多发性骨髓瘤组骨髓骨硬化蛋白和 RANKL 表达水平;2)分析多发性骨髓瘤患者骨髓骨硬化蛋白和 RANKL 水平与临床病理特征关系;3)比较不同 ISS 分期多发性骨髓瘤患者骨髓骨硬化蛋白和 RANKL 表达水平;4)分析多发性骨髓瘤患者骨髓骨硬化蛋白和 RANKL 表达水平相关性;5)分析多发性骨髓瘤患者骨髓骨硬化蛋白和 RANKL 表达水平与患者预后的关系。

1.8 统计学方法

采用 SPSS 27.0 统计学软件对数据进行处理。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 形式表示,采用 t 检验进行两组间比较,采用单因素方差分析进行多组间比较,进一步两两比较采用 SNK- q 检验;采用 Pearson 等级相关分析多发性骨髓瘤患者骨髓骨硬化蛋白和 RANKL 表达水平相关性;采用 Kaplan-Meier 法分析多发性骨髓瘤患者骨髓骨硬化蛋白及 RANKL 表达水平与患者预后的关系, $P < 0.05$ 差异有统计学意义。

2 结果

表 2 多发性骨髓瘤患者骨髓骨硬化蛋白和 RANKL 水平与临床病理特征关系($\bar{x} \pm s$)

项目	例数/例	骨硬化蛋白/(pg · mL ⁻¹)	t	P	RANKL/(pg · mL ⁻¹)	t	P
年龄/岁	<65	18	0.570	0.571	174.35 ± 19.17	0.579	0.565
	≥65	42			177.64 ± 20.58		
性别	男	32	0.298	0.767	178.72 ± 21.29	0.850	0.399
	女	28			174.28 ± 18.86		
体重指数/(kg · m ⁻²)	<24	38	0.929	0.357	174.73 ± 18.57	0.964	0.339
	≥24	22			179.96 ± 22.91		
校正血钙/(mmol · L ⁻¹)	<2.65	49	2.738	0.008	171.93 ± 17.02	3.675	0.001
	≥2.65	11			197.67 ± 34.14		
	0	16			172.98 ± 18.64		
骨损伤/级	1~3	25	0.362	0.698	176.74 ± 20.51	0.471	0.626
	>3	19			179.63 ± 20.99		
C 反应蛋白/(mg · L ⁻¹)	<10	28	2.839	0.006	169.42 ± 14.33	2.506	0.015
	≥10	32			182.97 ± 25.26		
乳酸脱氢酶/(U · L ⁻¹)	<250	29	2.173	0.034	170.17 ± 16.42	2.371	0.021
	≥250	31			182.72 ± 23.66		

2.4 不同 ISS 分期多发性骨髓瘤患者骨髓骨硬化蛋白及 RANKL 表达

ISS I 期、Ⅱ期、Ⅲ期的多发性骨髓瘤患者骨髓骨硬化蛋白和 RANKL 表达水平比较,差异有统计学意义($P < 0.05$);与 ISS I 期和Ⅱ期患者相比,ISS Ⅲ期

2.1 一般资料

根据国际分期系统(ISS)分期^[9]将多发性骨髓瘤患者分为 ISS I 期、Ⅱ期和Ⅲ期,其中 ISS I 期 18 例,ISS Ⅱ期 23 例,ISS Ⅲ期 19 例。多发性骨髓瘤组患者男 32 例,女 28 例,平均年龄为(53.17 ± 9.11)岁;对照组中男 31 例,女 27 例,平均年龄为(51.53 ± 8.49)岁。所有受试者的年龄、性别差异均无统计学意义($P > 0.05$)。

2.2 两组患者骨髓骨硬化蛋白和 RANKL 表达水平

与对照组相比,多发性骨髓瘤组患者骨髓骨硬化蛋白和 RANKL 表达水平均显著升高,差异有统计学意义($P < 0.05$),见表 1。

表 1 两组患者骨髓骨硬化蛋白和 RANKL 表达水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数 /例	骨硬化蛋白 /(pg · mL ⁻¹)	RANKL /(pg · mL ⁻¹)
多发性骨髓瘤组	60	0.63 ± 0.12	176.65 ± 20.16
对照组	58	0.22 ± 0.06	79.83 ± 9.59
t		23.349	33.128
P		<0.001	<0.001

2.3 多发性骨髓瘤患者骨髓骨硬化蛋白和 RANKL 表达水平与临床病理特征关系

多发性骨髓瘤患者骨髓骨硬化蛋白和 RANKL 表达水平与年龄、性别、体重指数、骨损伤无关,差异无统计学意义($P > 0.05$);与校正血钙、C 反应蛋白和乳酸脱氢酶等密切相关,差异有统计学意义($P < 0.05$),见表 2。

患者骨髓骨硬化蛋白和 RANKL 表达水平显著升高,差异有统计学意义($P < 0.05$);与 ISS I 期多发性骨髓瘤患者相比,ISS Ⅱ期患者骨髓骨硬化蛋白和 RANKL 表达水平显著升高,差异有统计学意义($P < 0.05$),见表 3。

表 3 不同 ISS 分期多发性骨髓瘤患者骨髓骨硬化蛋白及 RANKL 表达水平比较 ($\bar{x} \pm s$)			
ISS 分期	例数/例	骨硬化蛋白	RANKL
		/(pg · mL ⁻¹)	/(pg · mL ⁻¹)
I 期	18	0.53 ± 0.07	149.84 ± 15.06
II 期	23	0.62 ± 0.11 ¹⁾	179.92 ± 18.41 ¹⁾
III 期	19	0.73 ± 0.18 ¹⁾²⁾	198.08 ± 27.12 ¹⁾²⁾
F		11.368	25.434
P		<0.001	<0.001

注:1)与 I 期相比, $P<0.05$;2)与 II 期相比, $P<0.05$ 。

2.5 多发性骨髓瘤患者骨髓骨硬化蛋白和 RANKL 表达水平相关性

通过 Pearson 等级相关分析显示,多发性骨髓瘤患者骨髓骨硬化蛋白和 RANKL 表达水平正相关($r=0.551, P<0.001$),见图 1。

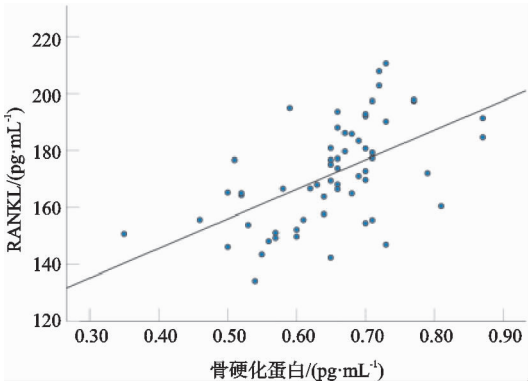


图 1 多发性骨髓瘤患者骨髓骨硬化蛋白和 RANKL 表达水平相关性

2.6 多发性骨髓瘤患者骨髓骨硬化蛋白和 RANKL 表达与预后的关系

以多发性骨髓瘤患者骨髓骨硬化蛋白(0.63 pg/mL)和 RANKL(176.65 pg/mL)表达水平平均值为界限,将患者分为骨硬化蛋白低表达者(27 例)和骨硬化蛋白高表达者(33 例),RANKL 低表达者(31 例)和 RANKL 高表达者(29 例)。采用 Kaplan-Meier 法分析多发性骨髓瘤患者骨髓骨硬化蛋白和 RANKL 表达与患者 3 年存活率的关系,结果显示骨髓骨硬化蛋白高表达多发性骨髓瘤患者的 3 年生存率(12/33, 36.36%)低于骨硬化蛋白低表达患者(17/27, 62.96%),差异有统计学意义($\chi^2=3.916, P<0.05$);多发性骨髓瘤患者骨髓 RANKL 高表达者的 3 年生存率(10/29, 34.48%)低于 RANKL 低表达者(19/31, 61.29%),差异有统计学意义($\chi^2=4.223, P<0.05$),见图 2 和图 3。

3 讨论

多发性骨髓瘤是一种位于骨髓的克隆性浆细胞的恶性肿瘤,主要影响 65 岁以上的患者^[11-12]。多发性骨髓瘤是第二大常见的血液系统恶性肿瘤,在发达国家

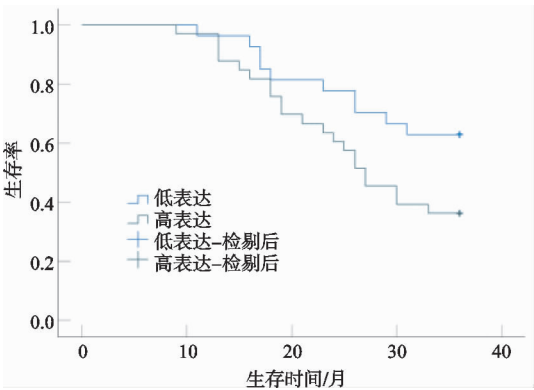


图 2 多发性骨髓瘤患者骨髓骨硬化蛋白表达与患者 3 年总生存率的关系

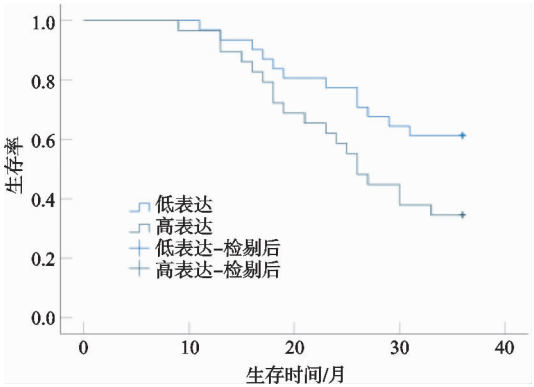


图 3 多发性骨髓瘤患者骨髓 RANKL 表达与患者 3 年总生存率的关系

发病率呈上升趋势^[13]。浆细胞是一种成熟的产生抗体的 B 细胞,存在于骨髓中,对维持体液免疫是必不可少的。多发性骨髓瘤的特征是浆细胞的单克隆性增殖,恶性单克隆性浆细胞在骨髓中的增殖导致血清、患者特异性免疫球蛋白及其轻链水平升高^[14-15],进而导致单抗的产生和终末器官的损害,这一结果会损害骨髓,导致细胞减少、骨骼脆弱或肾衰竭^[16]。多发性骨髓瘤患者通常表现为高钙血症、贫血、肾损害、感染风险增加,以及继发于溶骨性骨破坏的病理性骨折^[3]。因此,寻找良好的新型生物标志物可以更好地预测多发性骨髓瘤病程、监测治疗反应以及预测患者预后情况。

Wnt 是一种富含半胱氨酸的糖蛋白,Wnt 信号通路诱导成骨细胞前体向成熟成骨细胞分化,并防止成骨细胞和骨细胞凋亡,是骨骼发育和稳态的关键调控因子^[17]。影响编码 Wnt 通路的成分、抑制因子和增强因子基因的基因突变被证明是导致罕见先天性代谢性骨病发生的原因^[18]。骨硬化蛋白是由人硬骨素(SOST)基因编码的一种小糖蛋白,由骨细胞分泌^[5]。已有研究证实,骨硬化蛋白是 Wnt/ β -catenin 信号通路的一种骨组织特异性抑制剂,对成骨细胞分化和骨形成具有负向调节作用,并促进破骨细胞生成和骨吸收^[18]。范小红等^[19]研究发现多发性骨髓瘤患者血清

骨硬化蛋白水平显著高于对照组,且血清骨硬化蛋白水平对于多发性骨髓瘤患者1年内发生死亡有较高的临床预测价值。本研究结果与上述结果一致,多发性骨髓瘤组骨髓骨硬化蛋白表达水平显著高于对照组,此结果初步提示骨硬化蛋白参与了多发性骨髓瘤的发生过程。进一步将骨硬化蛋白水平与多发性骨髓瘤患者临床病理特征结合,发现多发性骨髓瘤患者骨髓骨硬化蛋白水平与校正血钙、C反应蛋白和乳酸脱氢酶等密切相关,且随着多发性骨髓瘤患者病情的加重,患者骨髓骨硬化蛋白水平逐渐升高,说明骨硬化蛋白与多发性骨髓瘤的发生和发展有紧密联系,发生这种情况的原因可能是骨硬化蛋白抑制了Wnt信号通路,进而参与了破骨细胞的形成、活化及存活。Kaplan-Meier分析显示骨髓骨硬化蛋白高表达多发性骨髓瘤患者3年生存率(36.36%)低于骨硬化蛋白低表达患者(62.96%),说明骨髓骨硬化蛋白表达水平对于多发性骨髓瘤患者3年存活率具有较好的预测价值。

RANKL是一种膜相关细胞因子,骨细胞是RANKL分泌的主要来源^[7]。RANK在分化的CD4⁺T细胞和CD40配体刺激的成熟树突状细胞上被诱导表达,RANKL可以刺激增强T细胞的增殖和T细胞与树突状细胞的相互作用^[20]。在骨组织中,破骨细胞不断地破坏骨骼,并由成骨细胞进行改造,以维持骨量和钙稳态,破骨细胞来源于单核/巨噬细胞系细胞和骨吸收的多核细胞^[21],而RANKL是引发破骨前体细胞分化成破骨细胞的重要因子,它可以刺激破骨细胞的产生和活性,对破骨细胞和淋巴的发育都是至关重要的^[7-8]。王君等^[22]发现在正常骨组织中RANKL不表达,在骨恶性肿瘤中呈现出较高表达水平。本研究结果显示,与对照组相比,多发性骨髓瘤组骨髓RANKL表达水平显著升高,说明多发性骨髓瘤患者骨髓可能表达RANKL。多发性骨髓瘤患者骨髓RANKL水平与校正血钙、C反应蛋白和乳酸脱氢酶等密切相关,RANKL表达水平随着多发性骨髓瘤患者ISS分期的加重而升高,这一结果提示RANKL参与了多发性骨髓瘤的发生和发展过程,发生这一结果的原因可能是分化的T细胞和树突状细胞诱导了RANKL表达,进而刺激了破骨细胞的形成和活性。Kaplan-Meier结果显示,多发性骨髓瘤患者骨髓RANKL高表达患者3年生存率(34.48%)低于低表达患者3年生存率(61.29%),提示RANKL可以作为预测多发性骨髓瘤患者3年存活期的重要生物学指标。

综上所述,骨硬化蛋白和RANKL在多发性骨髓瘤患者骨髓中的表达水平升高,随着患者ISS分期加重骨硬化蛋白和RANKL表达水平逐渐升高,且二者的表达水平正相关,骨硬化蛋白和RANKL可作为提

示多发性骨髓瘤患者预后的重要临床指标。但本研究样本量较少,骨硬化蛋白和RANKL在多发性骨髓瘤患者中的具体作用机制以及二者的联系还需要在后续的研究中进一步讨论。

参考文献

- [1] 韩东海, 骈晓琴, 申清云, 等. TIM-3、hPEBP4 在多发性骨髓瘤患者 BMCS 中的水平及其与体内硼替佐米累积量的相关性研究[J]. 国际检验医学杂志, 2023, 44(11): 1393-1396.
- [2] 张永梅, 张志敏, 周洁, 等. LncRNA CBR3-AS1 在多发性骨髓瘤中的表达及临床意义[J]. 基础医学与临床, 2023, 43(6): 948-952.
- [3] MUKKAMALLA S K R, MALIPEDDI D. Myeloma bone disease; a comprehensive review[J]. Int J Mol Sci, 2021, 22(12): 6208-6228.
- [4] 郑兰兰, 李斌. sBCMA 在初诊多发性骨髓瘤患者中的表达水平及其与预后的关系[J]. 中国实验血液学杂志, 2023, 31(4): 1108-1112.
- [5] DELGADO-CALLE J, SATO A Y, BELLIDO T. Role and mechanism of action of sclerostin in bone[J]. Bone, 2017, 96(1): 29-37.
- [6] GOLLEDGE J, THANIGAIMANI S. Role of sclerostin in cardiovascular disease[J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2022, 42(7): e187-e202.
- [7] TAKAYANAGI H. RANKL as the master regulator of osteoclast differentiation[J]. J Bone Miner Metab, 2021, 39(1): 13-18.
- [8] YASUDA H. Discovery of the RANKL/RANK/OPG system[J]. J Bone Miner Metab, 2021, 39(1): 2-11.
- [9] 史青林, 顾炎, 沈旭星, 等. 修订的国际分期系统对初诊多发性骨髓瘤的预后意义[J]. 临床血液学杂志, 2018, 31(5): 359-364.
- [10] 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.
- [11] BERGSTROM D J, KOTB R, LOUZADA M L, et al. Consensus guidelines on the diagnosis of multiple myeloma and related disorders; recommendations of the myeloma Canada research network consensus guideline consortium[J]. Clin Lymphoma Myeloma Leuk, 2020, 20(7): e352-e367.
- [12] BERNSTEIN Z S, KIM E B, RAJE N. Bone disease in multiple myeloma: biologic and clinical implications[J]. Cells, 2022, 11(15): 2308-2325.
- [13] GUZDAR A, COSTELLO C. Supportive care in multiple myeloma[J]. Curr Hematol Malig Rep, 2020, 15(2): 56-61.

- [3] ZENG Z, YUAN L, ZHENG S, et al. Minimally invasive versus extensile lateral approach for Sanders type II and III calcaneal fractures; a meta analysis of randomized controlled trials[J]. *Int J Surg*, 2018, 50(4):146-153.
- [4] 吴亚兵, 刘国辉, 刘梦非. 经跗骨窦入路治疗 Sanders II、III型跟骨骨折 25 例[J]. *中国中医骨伤科杂志*, 2022, 30(3):65-69.
- [5] 石学文, 李胜堂, 高余, 等. 跟骨骨折术后切口并发症发生的危险因素及防治策略[J]. *中国矫形外科杂志*, 2022, 30(8):717-721.
- [6] TAKASAKA M, BITTAR C K, MENNUCCI F S, et al. Comparative study on three surgical techniques for intra-articular calcaneal fractures: open reduction with internal fixation using a plate, external fixation and minimally invasive surgery[J]. *Rev Bras Ortop*, 2016, 51(3):254-260.
- [7] 马超, 王成伟, 唐国柱. 微创技术与开放手术治疗 Sanders II、III型跟骨骨折的疗效比较[J]. *中华骨科杂志*, 2020, 40(21):1443-1452.
- [8] 王丛, 胡俊, 靳鹏, 等. 合并胸腰椎骨折的双侧跟骨骨折手术疗效分析[J]. *临床研究*, 2020, 28(5):38-40.
- [9] 王宝鹏, 常西海, 李光磊, 等. 两种切口内固定治疗 Sanders II、III型跟骨骨折的比较[J]. *中国矫形外科杂志*, 2020, 28(10):897-901.
- [10] KHAZEN G, RASSI C K. Sinus tarsi approach for calcaneal fractures: the new gold standard[J]. *Foot Ankle Clin North Am*, 2020, 25(4):667-681.
- [11] MENG Q, WANG Q, WU X, et al. Clinical application of the sinus tarsi approach in the treatment of intra articular calcaneal fracture [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2018, 97(13):175-180.
- [12] SAB M, ROTTER R, MITTLMEIER T. Minimally invasive internal fixation of calcaneal fractures or subtalar joint arthrodesis using the calcanail [J]. *Oper Orthop Traumatol*, 2019, 31(2):149-164.
- [13] 邹光翼, 梁伟, 俞桂松, 等. 改良跗骨窦入路斜 T 形锁定钢板内固定治疗 Sanders II、III型跟骨骨折[J]. *中医正骨*, 2023, 35(3):225-232.
- [14] PENG C, YUAN B, GUO W, et al. Extensile lateral versus sinustarsi approach for calcaneal fractures: a meta-analysis [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2021, 100(31):e26717.
- [15] 张金福, 叶剑刚, 吴金华, 等. 跗骨窦入路克氏针内固定治疗跟骨骨折[J]. *临床骨科杂志*, 2021, 24(1):142-145.
- [16] 王秉璞, 王大玉, 张本结, 等. 跟骨骨折中跗骨窦入路与外侧延长切口入路治疗效果及影像学参数比较[J]. *中国骨与关节杂志*, 2022, 11(9):682-689.
- [17] 白求恩骨科加速康复联盟, 白求恩公益基金会创伤骨科专业委员会, 白求恩公益基金会关节外科专业委员会, 等. 加速康复外科理念下跟骨关节内骨折诊疗规范专家共识[J]. *中华骨与关节外科杂志*, 2020, 13(2):97-108.

(收稿日期:2023-09-08)

(上接第 48 页)

- [14] HO M, PATEL A, GOH C Y, et al. Changing paradigms in diagnosis and treatment of monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS) and smoldering multiple myeloma (SMM) [J]. *Leukemia*, 2020, 34(12):3111-3125.
- [15] MAES A, MENU E, VEIRMAN K, et al. The therapeutic potential of cell cycle targeting in multiple myeloma[J]. *Oncotarget*, 2017, 8(52):90501-90520.
- [16] PADALA S A, BARSOUK A, BARSOUK A, et al. Epidemiology, staging, and management of multiple myeloma[J]. *Med Sci (Basel)*, 2021, 9(1):3-16.
- [17] MAEDA K, KOBAYASHI Y, KOIDE M, et al. The regulation of bone metabolism and disorders by Wnt signaling[J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(22):5525-5561.
- [18] MARINI F, GIUSTI F, PALMINI G, et al. Role of Wnt signaling and sclerostin in bone and as therapeutic targets in skeletal disorders[J]. *Osteoporos Int*, 2023, 34(2):213-238.
- [19] 范小红, 王雪莲, 孟亚红. 血清 MIP-1 α 、TRACP-5b 和骨硬化蛋白水平在多发性骨髓瘤病情和预后中的临床价值[J]. *检验医学与临床*, 2023, 20(2):150-154.
- [20] ONO T, HAYASHI M, SASAKI F, et al. RANKL biology: bone metabolism, the immune system, and beyond[J]. *Inflamm Regen*, 2020, 40:2-17.
- [21] UDAGAWA N, KOIDE M, NAKAMURA M, et al. Osteoclast differentiation by RANKL and OPG signaling pathways[J]. *Journal of Bone and Mineral Metabolism*, 2020, 39(1):19-26.
- [22] 王君, 鲍其远, 彭程, 等. 骨恶性肿瘤 RANKL 表达分析及地舒单抗疗效观察[J]. *中国骨与关节杂志*, 2023, 12(5):337-344.

(收稿日期:2023-08-13)