

· 论 著 ·

多发性骨髓瘤患者骨髓骨硬化蛋白表达及其临床意义分析*

王晓桃, 唐爱林, 聂宇薇, 刘 健, 刘 玲

(桂林医学院附属医院血液科, 广西桂林 541001)

摘要:目的 探讨多发性骨髓瘤(MM)患者骨髓上清液骨硬化蛋白(sclerostin)的表达水平及其临床意义。方法 采用酶联免疫吸附试验法定量检测 sclerostin 的水平, 逆转录-聚合酶链反应(RT-PCR)检测骨髓单核细胞(BMMNC)sclerostin 基因的表达。结果 MM组 sclerostin 水平为(0.54±0.21)pg/mL, 明显高于对照组(0.31±0.06)pg/mL, 差异有统计学意义($t=5.67, P<0.01$); 复发难治组 sclerostin 水平为(0.65±0.17)pg/mL, 明显高于对照组及初诊组(0.47±0.21)pg/mL, 差异有统计学意义($t=8.44, 3.27, P<0.01$), RT-PCR 也证实了部分 MM 患者的 BMMNC 能表达 sclerostin 基因; MM 组 sclerostin 水平与碱性磷酸酶(ALP)呈负相关($r=-0.379, P=0.005$), 与校正血钙、骨质损害评分、血清 β_2 -微球蛋白、M 蛋白的比例、临床 ISS 分期呈正相关; 中位随访时间 29(6~65)个月, 低 sclerostin 组中位生存期为 48(6~65)个月, 高 sclerostin 组中位生存期为 24(6~52)个月, 二者比较差异有统计学意义($\chi^2=12.74, P<0.01$)。结论 骨髓 sclerostin 水平可反映 MM 患者骨质破坏、成骨受抑程度及机体瘤负荷水平, 并能在一定程度反映患者的中位生存期。

关键词:多发性骨髓瘤; 骨病医学; 骨硬化蛋白

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2013.26.001

文献标识码:A

文章编号:1671-8348(2013)26-3081-03

Expression and clinical significance of bone marrow sclerostin in patients with multiple myeloma*

Wang Xiaotao, Tang Ailin, Nie Yuwei, Liu Jian, Liu Ling

(Department of Hematology, Affiliated Hospital, Guilin Medical College, Guilin, Guangxi 541001, China)

Abstract: Objective To investigate the bone marrow supernatant expression of sclerostin in the patients with multiple myeloma (MM) and to clarify its clinical signification. **Methods** The sclerostin level was quantified by using ELISA, and the gene expression of sclerostin was determined by RT-PCR. **Results** The sclerostin level was (0.54±0.21)pg/mL in the MM group, which was significantly higher than (0.31±0.06)pg/mL in the control group ($t=5.67, P<0.01$). The sclerostin level was (0.65±0.17)pg/mL in the recurrent and refractory MM group, which was significantly higher than (0.47±0.21)pg/mL in the control group and the newly diagnosed group ($t=8.44, 3.27, P<0.01$), RT-PCR verified that the BMMNC of most patients expressed sclerostin gene. The expression of sclerostin in the MM group was negatively correlated with alkaline phosphatase (ALP) ($r=-0.379, P=0.005$), and positively related with the correction blood calcium, bone loss points, serum β_2 -micro globulin (β_2 -GM), proportion of serum M protein and clinical International Staging System (ISS) stages. The median follow-up periods were 29(6-65) months, the low sclerostin group had the median survival period of 48(6-65) months and the high sclerostin group had the median survival period of 24(6-52) months, the difference between them had statistical significance ($\chi^2=12.74, P<0.01$). **Conclusion** Its level may reflect the bone destruction, osteogenesis inhibition degree and myeloma burden, and reflect the median survival period of MM patients to some extent.

Key words: multiple myeloma; osteopathic medicine; sclerostin

多发性骨髓瘤(multiple myeloma, MM)是一种常见的恶性肿瘤,居血液系统恶性肿瘤第2位,其突出的临床特点之一是骨髓瘤骨病(myeloma bone disease, MBD)。MBD的临床表现包括弥漫性骨质疏松、高钙血症、溶骨性改变、病理性骨折、骨痛或上述几种病变同时存在^[1]。MBD发生机制的关键在于骨髓瘤细胞激活破骨细胞(osteoclasts, OC)的同时抑制成骨细胞(osteoblast, OB)活性。近年来, Wnt 信号转导途径对 OB 分化及活性的调节是 MBD 机制研究的热点^[2]。一旦瘤负荷增长到一定的水平,瘤细胞或骨髓基质细胞会产生一些 Wnt 信号拮抗物(如分泌型 Fz 相关蛋白等),抑制 β -链蛋白(β -cate-

nin)及下游的信号通路^[3]。分泌型 Fz 相关蛋白主要有骨硬化蛋白(sclerostin)和 Dickkopfs(Dkks),有文献报道 MBD 患者存在 DKK-1 基因过度激活^[4-5]。本研究通过检测 MM 患者骨髓中 sclerostin 水平,探讨其临床意义。

1 资料与方法

1.1 一般资料 2007年1月1日至2012年3月31日在本院住院治疗的 MM 患者及缺铁性贫血(iron deficient anemia, IDA)患者。MM 患者纳入标准:符合张之南主编的《血液病的诊断和疗效标准》关于 MM 的诊断标准。排除标准:(1)血清胆红素升高,丙氨酸氨基转移酶、天门冬氨酸氨基转移酶高于

* 基金项目:广西自然科学基金资助项目(2012GXNSFAA053112);桂林市科技攻关项目(Z20110119-1-12)。作者简介:王晓桃(1975~),副主任医师,硕士,主要从事多发性骨髓瘤的临床与基础研究。

正常上限 2 倍,心功能 2 级以上,距离较大的手术 28 d 以内;
(2)女性患者处于妊娠或哺乳期;(3)合并其他恶性肿瘤(非恶性黑色素瘤除外);(4)合并严重感染或代谢性疾病。IDA 患者纳入标准:符合张之南主编的《血液病的诊断和疗效标准》关于 IDA 的诊断标准,剔除经过治疗的患者,入选前均征得患者及家属的同意。纳入研究的 MM 患者中男 29 例,女 24 例;年龄 48~74 岁,中位年龄 65 岁;其中 33 例为初诊患者,20 例为复发患者;免疫分型中 IgG 型 18 例,IgA 型 12 例,IgD 型 4 例,轻链型 19 例。临床 ISS 分期 II 期 19 例,III 期 34 例。采用门诊、电话及通信方法对患者进行随访,随访时间为 6~65 个月,平均随访时间为(34.1±18.6)个月。以同期住院的 30 例 IDA 患者为对照组,其中男 14 例,女 16 例;年龄 15~58 岁,中位年龄 46 岁。上述两组患者年龄及性别基线资料有可比性。所有 MM 患者均进行 X 线检查:包括颅骨、颈椎、胸椎、腰椎、肋骨、肱骨、股骨及骨盆,以确定有无溶骨病变或骨质疏松;对 X 线检查阴性者,还将进行 MRI 或 CT 检查。血清校正钙浓度=(40-清蛋白)×0.02+血清钙。以 X 线检查为标准,参考文献[6]将 BMD 分为 1 级(普遍的骨质疏松)4 例(7.55%),2 级(骨质破坏在 2 处以下)21 例(39.62%),3 级(骨质破坏大于或等于 2 处、压缩性骨折或病理性骨折)28 例(52.83%)。

1.2 仪器与试剂 sclerostin 酶联免疫吸附试验(ELISA)试剂盒(美国 R&D 公司),Trizol 试剂(Invitroge 公司),sclerostin 逆转录-聚合酶链反应(RT-PCR)试剂盒(上海微晶生物制品有限公司)。sclerostin 上游引物 5'-TCC CCA CCA CCC CTT TG-3',下游引物 5'-GGT CA CGT AGC GGG TGA A-3',片段长度 76 bp,内参照为 3-磷酸甘油醛脱氢酶(GAPDH),上游引物 5'-ACC ACA GTC CAT GCC ATC AC-3',下游引物 5'-TCC ACC ACC CTG TTG CTG-3',片段长度 486 bp。自动酶标读数仪(国产 DG-3022);Fluor ChemTM8900 凝胶成像系统(美国 Alpha Innotech 公司)。

1.3 标本采集 取骨髓 5 mL,经肝素抗凝处理后,缓慢加入已装有 5 mL 淋巴细胞分离液的离心管中,2 000 r/min 离心 30 min,留取上清液以备用;同时提取中间单核细胞(BMMNC)置于另一干燥离心管中以备用。

1.4 方法

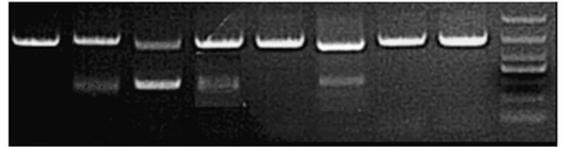
1.4.1 ELISA 定量检测标本 sclerostin 含量,实验步骤严格按照试剂盒说明书进行,实验重复 3 次,取均值。

1.4.2 RT-PCR 检测骨髓 BMMNC sclerostin 的表达:(1)提取骨髓液 BMMNC;(2)Trizol 一步法提取细胞总 RNA;(3)反转录合成 cDNA;(4)进行 PCR 扩增。PCR 反应总体积为 25 μ L,94 $^{\circ}$ C 变性 2 min 并激活 Taq 酶,其后 94 $^{\circ}$ C 变性 40 s,退火 1 min(GAPDH 56 $^{\circ}$ C,sclerostin 60 $^{\circ}$ C),72 $^{\circ}$ C 延伸 1 min,GAPDH、sclerostin 分别为 35、40 个循环,最后 72 $^{\circ}$ C 补齐 5 min。取 5 μ L 的 PCR 扩增产物在 2%琼脂糖凝胶上电泳鉴定,0.5 μ g/mL EB 染色 10 min,然后在紫外检测仪上观察,用 Fluor ChemTM8900 凝胶成像系统进行分析。

1.5 统计学处理 采用 SPSS18.0 统计软件处理数据,计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,等级资料用中位数(最小值,最大值)表示,两参数比较采用 *t* 检验,两因素相关采用简单相关及等级相关(Spearman)分析,生存分析采用 Kaplan-Meier 法并用 log-rank 检验,检验水准 $\alpha=0.05$ 。

2 结果

2.1 MM 组与对照组骨髓上清液中 sclerostin 水平 sclerostin 水平高于对照组 $\bar{x}\pm 2s$ 为显著增高,MM 组中有 27 例(51.9%)增高,其骨髓上清液中 sclerostin 的水平(0.54±0.21)pg/mL 明显高于对照组(0.31±0.06)pg/mL($t=5.67$, $P=0.00$)。在 MM 组中,复发难治的 MM 患者骨髓 sclerostin 水平(0.65±0.17)pg/mL 明显高于对照组及初诊的 MM 患者(0.47±0.21)pg/mL($t=8.44,3.27,P<0.01$)。本研究用 RT-PCR 进一步验证大部分 MM 患者骨髓 BMMNC 分泌 sclerostin,且有骨质破坏的患者明显高于无骨质破坏的患者(图 1)。



1 2 3 4 5 6 7 8 9

1:对照组;2~8:MM 患者,标本 2、7 患者的骨病为 2 级;标本 3、4、5、6 的患者都有明显的骨质破坏,骨病均为 3 级,标本 3 的患者第 11、12 胸椎及第 3~5 腰椎椎体均有压缩性骨质;标本 8 患者的骨病为 1 级;9:内参照 GAPDH。

图 1 对照组及部分 MM 患者 BMMNC 中 sclerostin 的表达

2.2 sclerostin 的水平与临床参数的相关性分析 根据 Greipp 提供的 MM 预后相关参数,用 Pearson 相关分析方法分析 β_2 -微球蛋白(β_2 -microglobulin, β_2 -MG)、肌酐(serum creatinine,Scr)、年龄(age)、血小板(platelet,PLT)、乳酸脱氢酶(lactic dehydrogenase,LDH)、血红蛋白(haemoglobin,Hb)、血清清蛋白(seralbumin,Alb)、碱性磷酸酶(alkaline phosphatase,ALP)、M 蛋白的比例(轻链型、IgD 和 IgE 型除外)、校正血钙与 sclerostin 的相关性;用 Spearman 相关方法分析 sclerostin 与骨病分级及临床 ISS 分期的相关性。结果显示 β_2 -MG、校正血钙、ALP、M 蛋白的比例、骨质损害评分和 ISS 分期与 sclerostin 均显著相关($P\leq 0.05$),见表 1。

表 1 sclerostin 与 MM 患者主要临床指标的相关性($\bar{x}\pm s$)

项目	$\bar{x}\pm s$ 或 M(min,max)	<i>r</i>	<i>P</i>
年龄(岁)	63.04±6.29	0.142	0.309
β_2 -MG(g/L)	5.98±2.26	0.704	0.000
Scr(μ mol/L)	171.65±117.57	0.236	0.088
LDH(U/L)	309.03±115.57	0.259	0.061
ALB(g/L)	31.34±4.57	-0.108	0.440
ALP(U/L)	44.20±22.26	-0.379	0.005
PLT(10^9 /L)	94.85±65.87	-0.250	0.071
Hb(g/L)	64.12±10.51	-0.256	0.064
校正血钙(mmol/L)	2.50±0.45	0.369	0.007
M 蛋白的比例(%)	0.38±0.15	0.312	0.023
MBD	2(1,3)	0.410	0.002
ISS	3(1,3)	0.486	0.000

2.3 sclerostin 对患者中位生存期的影响 本研究的中位随访

时间 29(6~65)个月,其中总体生存期大于或等于 5 年者 3 例(5.56%),大于或等于 3 年者 21 例(39.62%),大于或等于 1 年者 48 例(90.57%)。死亡 15 例(28.30%),1~3 年内死亡 10 例,3~5 年内死亡 2 例,5 年以上死亡 3 例。4 例死于复发或骨髓瘤未缓解;1 例转为浆细胞白血病;2 例死于心脑血管疾病;2 例死于肾衰竭;6 例死于化疗后骨髓抑制的严重并发症如重症感染、出血。根据对照组的 sclerostin 水平,将 sclerostin \leq 0.43 pg/mL 定为低 sclerostin 组,高于 0.43 pg/mL 定为高 sclerostin 组。在低 sclerostin 组中,19 例患者在随访期间共 14 例生存,中位生存期为 48(6~65)个月,95%CI 33.24~62.76;高 sclerostin 组中,34 例患者在随访期间共 24 例生存,中位生存期为 24(6~52)个月,95%CI 15.43~32.57。经 Kaplan-Meier 生存曲线分析两组中位生存期,差异有统计学意义($\chi^2=12.74, P<0.01$)。

3 讨 论

sclerostin 是 SOST 基因的表达产物,是一种含胱氨酸结构的分泌型糖蛋白,是骨细胞分泌的成骨细胞的负调控因子,参与调节骨形成,决定骨重建过程中的骨量和结构^[7]。目前国内关于 sclerostin 的研究主要集中在骨质疏松领域中,在骨髓瘤或其他恶性肿瘤导致的骨质破坏中少见报道,国外学者发现 MM 患者外周血 sclerostin 水平较健康人高,其骨质破坏严重的患者显著高于骨质破坏不明显、意义未明的单克隆球蛋白增多症的患者^[8]。这暗示 sclerostin 在 MBD 的发生、发展中可能起重要作用。本研究以骨髓为样本,研究 sclerostin 在 MM 患者骨髓中的表达及临床意义。

本研究发现,MM 患者骨髓上清液中的 sclerostin 水平高于对照组,且复发难治的 MM 患者明显高于初诊患者及对照组。这说明 MM 患者骨髓细胞可能表达 sclerostin,本研究还从分子水平进一步证实大部分 MM 患者表达 sclerostin,有骨质破坏的患者表达阳性强于无骨质破坏的患者,且骨质破坏越明显,其 sclerostin 的表达阳性越明显。但表达 sclerostin 的 BMMNC 是骨髓瘤细胞还是骨髓基质细胞则有待进一步研究。复发难治的 MM 患者对化疗药物不敏感,瘤负荷高,瘤细胞与骨髓基质细胞黏附后分泌多种炎症因子导致瘤细胞或骨髓基质细胞持续表达更多的 sclerostin。

本研究发现 sclerostin 与 β_2 -MG、Ca²⁺、ALP、M 蛋白的比例、骨质损害评分和 ISS 分期均相关。ALP 主要是由成骨细胞产生,ALP 与 sclerostin 呈负相关,这与 Brunetti 等^[8]的研究一致,说明 sclerostin 可能会抑制成骨细胞的活性,其机制可能是 sclerostin 阻止 Wnt 蛋白结合于卷曲蛋白 1~10 和低密度脂蛋白受体相关蛋白 5/6,抑制 β -链蛋白进入细胞质。从而抑制 Wnt 经典信号通路,抑制了前体成骨细胞的生长和早期阶段的分化,导致 OB 数量下降,ALP 的活性下降^[9-10]。

校正血钙、骨质损害评分主要是反映骨质破坏情况,他们与 sclerostin 有明显的正相关。这说明 sclerostin 能反映骨质破坏情况,在 MM 中可能导致 MBD,其具体机制目前不明,可能与巨噬细胞炎症蛋白 1- α 相关^[11]。也可能通过抑制 Wnt 经典及非经典信号途径,导致细胞外基质成熟障碍、细胞外基质矿化降低及骨量减少^[12-13],从而导致 MBD 的发生。Brunetti 等^[8]发现 MM 患者外周血 sclerostin 与 β_2 -MG 呈正相关,本研究不仅验证这一点,还发现 sclerostin 与 M 蛋白的比例和 ISS

分期呈正相关。 β_2 -MG、M 蛋白、ISS 临床分期能较好地反映体内瘤负荷水平,这说明 sclerostin 也能较好地反映瘤负荷及预后,是疾病预后不良的一项指标。其机制可能是 sclerostin 在抑制骨髓基质细胞向 OB 分化成熟的同时,导致白细胞介素-6 及其他促进 MM 细胞生长的因子生成增多^[14],瘤负荷增高;也可能是 sclerostin 通过抑制骨髓修复而促进肿瘤细胞的生长^[15]。

本研究还发现,低 sclerostin 组患者中位生存期均高于高 sclerostin 组患者。本研究因样本数较少,采用为对照组 $\bar{x} \pm s$ 为分界点,发现 sclerostin 大于 0.43 pg/mL 是 MM 患者预后不良的一个指标。这说明 sclerostin 能较好地预测 MM 患者的生存期。其原因可能是该类患者存在较严重的骨质破坏如压缩性骨折或病理性骨质,需较长时间的卧床,机体的免疫功能差,容易并发肺部等脏器感染,并发症多;也可能是高水平 sclerostin 在抑制 Wnt 经典信号通路的过程中,白细胞介素-6 等促进瘤细胞增殖的因子增多^[15],瘤负荷高,耐药性增强,对药物敏感性差,缓解率及中位生存期低。

综上所述,sclerostin 在 MM 患者骨髓上清液中的水平增高,其水平能反映 MM 患者骨质破坏、成骨受抑的程度及机体瘤负荷的水平,并能在一定程度反映患者的中位生存期,其增高机制还有待研究,为进一步治疗 MM 提供了新的治疗靶点。

参考文献:

- [1] Kristinsson SY, Minter AR, Korde N, et al. Bone disease in multiple myeloma and precursor disease: novel diagnostic approaches and implications on clinical management [J]. *Expert Rev Mol Diagn*, 2011, 11(6): 593-603.
- [2] Ortiz A, Lin SH. Osteolytic and osteoblastic bone metastases: two extremes of the same spectrum [J]. *Recent Results Cancer Res*, 2012, 192(2): 225-233.
- [3] Qiang YW, Chen Y, Brown N, et al. Characterization of Wnt/beta-catenin signalling in osteoclasts in multiple myeloma [J]. *Br J Haematol*, 2010, 148(5): 726-738.
- [4] Gavriatopoulou M, Dimopoulos MA, Christoulas D, et al. Dickkopf-1: a suitable target for the management of myeloma bone disease [J]. *Expert Opin Ther Targets*, 2009, 13(7): 839-848.
- [5] 袁忠涛,李惠民. Dickkopf-1 与骨髓瘤骨病的关系及其靶向治疗的研究进展 [J]. *重庆医学*, 2012, 41(16): 1637-1640.
- [6] Longo V, Brunetti O, D'Oronzo S, et al. Therapeutic approaches to myeloma bone disease: an evolving story [J]. *Cancer Treat Rev*, 2012, 38(6): 787-797.
- [7] Papapoulos SE. Targeting sclerostin as potential treatment of osteoporosis [J]. *Ann Rheum Dis*, 2011, 70(Suppl): 119-122.
- [8] Brunetti G, Oranger A, Mori G, et al. sclerostin is overexpressed by plasma cells from multiple myeloma patients [J]. *Ann N Y Acad Sci*, 2011, 12(37): 19-23.
- [9] Colucci S, Brunetti G, Oranger A, et al. Myeloma cells suppress osteoblasts through sclerostin (下转第 3086 页)

展的缓释给药系统使化疗药物能够持续稳定地释放,且维持有效的药物浓度,从而起到显著的杀灭肿瘤细胞的效果。氟尿嘧啶缓释剂较多用于外科手术中实体肿瘤切除后对肿瘤周边组织的化疗^[5-7],从而杀灭肿瘤的微转移灶,对肿瘤的复发及预后具有相当大的改善。

本研究的 HE 染色及抑瘤率结果表明氟尿嘧啶缓释剂在对肿瘤的抑制方面比常规氟尿嘧啶制剂更有优势,其对肿瘤的抑制杀灭效果更好,这可能归功于缓释给药系统使药物能够达到较高的浓度,且作用持久^[8],将其用于结直肠癌术后的植入,对肿瘤微转移的杀灭有相当大的作用。特别是对于晚期或者不适合做手术的患者,植入缓释剂是个理想的选择。

caspase-3 在细胞凋亡 caspase 级联反应中处于执行者的核心位置^[9],是细胞凋亡发生的关键步骤及一切凋亡信号传导的共同通路。caspase-3 的表达不仅反映细胞的凋亡水平,而且反映凋亡启动因素的存在。本研究通过对荷瘤裸鼠采用不同的干预方式,发现用药组 caspase-3 的表达都有不同程度增高,提示氟尿嘧啶制剂能启动肿瘤细胞的凋亡程序,从而发挥抗肿瘤作用,这与张弦等^[10]的研究一致。同时氟尿嘧啶缓释剂组表现出更高的 caspase-3 表达,这跟其能够达到更高的药物浓度是分不开的,提示其促凋亡作用呈现剂量相关性,这与符立平等^[11]研究的结果在一定程度上是一致的。

综上所述,氟尿嘧啶缓释剂能够更有效地诱导肿瘤细胞的凋亡而发挥抗肿瘤作用,进而抑制肿瘤的生长,且能减少肿瘤细胞异型性的发生,其在抗肿瘤方面呈现剂量相关性。氟尿嘧啶缓释剂植入后能够在局部达到较高的药物浓度,所以其抗肿瘤效果明显优于传统方式,且其作用持久,值得在临床作为结直肠癌的化疗药物推广。

参考文献:

[1] 马晓聪,李弘,颜丽萍,等. 氟尿嘧啶植入剂治疗恶性肿瘤的研究进展[J]. 医学综述,2012,18(5):1475-1477.

- [2] 黄展宝,颜丽萍,李弘,等. 氟尿嘧啶缓释剂对人结肠癌裸鼠促肿瘤凋亡的机制研究[J]. 安徽医科大学学报,2013,48(2):107-110.
- [3] 李昌立. 氟尿嘧啶植入剂用于消化道恶性肿瘤手术患者效果观察[J]. 山东医药,2012,52(35):59-60.
- [4] Hyodo I,Suzuki H,Takahashi K, et al. Present status and perspectives of colorectal cancer in Asia:colorectal cancer working group report in 30th Asia-Pacific cancer conference[J]. Jpn J Clin Onco,2010,40(Suppl 1):38-43.
- [5] 庞文广,叶敏,伍硕允,等. 缓释氟尿嘧啶术中植入治疗食管癌的临床研究[J]. 海南医学,2010,21(20):22-23.
- [6] 戚国成,曹东,代果. 结肠癌患者术中植入缓释型氟尿嘧啶的临床评估[J]. 现代医药卫生,2011,27(14):2101-2103.
- [7] 于洋,闫肃,于艳波. 术中局部植入氟尿嘧啶缓释剂在胃肠道肿瘤化疗中的应用研究[J]. 中国实用医药,2011,6(8):149-150.
- [8] 储成顶,储梦媛,刘飞. 局部给药长效缓释的剂代模型初探[J]. 安徽医药,2006,10(2):90-92.
- [9] Wang J,Lenardo MJ. Roles of caspase in apoptosis, development, and cytokine maturation revealed by homozygous gene deficiencies[J]. Cell Sci,2000,113(5):753-757.
- [10] 张弦,陈明净,陈宣世,等. survivin 和 caspase3 蛋白在大肠黏膜癌变过程中的表达及意义[J]. 海南医学,2009,20(9):1-4.
- [11] 符立平,周燕,刘华文,等. 中人氟安对人肝癌裸鼠异位移植瘤生长的抑制作用[J]. 泸州医学院学报,2012,35(2):157-161.

(收稿日期:2013-03-08 修回日期:2013-05-23)

(上接第 3083 页)

- secretion[J]. Blood Cancer J,2011,1(6):27-35.
- [10] Engelhardt M,Kleber M,Udi J, et al. Current approaches in multiple myeloma and other cancer-related bone diseases[J]. Dtsch Med Wochenschr, 2012, 137(20):1057-1061.
- [11] Vallet S,Pozzi S,Patel K, et al. A novel role for CCL3 (MIP-1a) in myeloma-induced bone disease via osteocalcin downregulation and inhibition of osteoblast function[J]. Leukemia,2011,25(7),1174-1181.
- [12] Gkatzamanidou M,Dimopoulos MA,Kastritis E, et al. Sclerostin;a possible target for the management of cancer-induced bone disease[J]. Expert Opin Ther Targets, 2012,16(8):761-769.
- [13] Voskaridou E,Christoulas D,Plata E, et al. High circulat-

ing sclerostin is present in patients with thalassemia-associated osteoporosis and correlates with bone mineral density[J]. Horm Metab Res,2012,44(12):909-913.

- [14] Terpos E,Fragiadaki K,Konsta M, et al. Early effects of IL-6 receptor inhibition on bone homeostasis;a pilot study in women with rheumatoid arthritis[J]. Clin Exp Rheumatol,2011,29(6):921-925.
- [15] Terpos E,Christoulas D,Katodritou E, et al. Elevated circulating sclerostin correlates with advanced disease features and abnormal bone remodeling in symptomatic myeloma: reduction post-bortezomib monotherapy[J]. Int J Cancer,2012,131(6):1466-1471.

(收稿日期:2013-01-08 修回日期:2013-03-22)