

脾切除治疗 74 例成人原发免疫性血小板减少症的长期随访观察^{*}

刘晓帆¹ 孙朝侠¹ 王志军¹ 陈云飞¹ 黄月婷¹
刘葳¹ 薛峰¹ 张磊¹ 徐茂强¹ 杨仁池¹

[摘要] 目的:探讨脾切除治疗成人原发免疫性血小板减少症(ITP)的长期疗效和安全性。方法:回顾性分析 74 例诊断为 ITP 后接受脾切除治疗并获得长期随访资料的患者,观察脾切除的近期有效率和手术并发症。长期随访(≥ 12 个月)血小板的持续反应率,脾切除的远期并发症,病死率与患病率。预测脾切除前常见的临床指标对切脾疗效的影响。结果:脾切除的即刻总反应率为 95.9%(71/74)。手术并发症包括切口感染 2 例(2.7%),上呼吸道感染 1 例(1.4%),切口脂肪液化 1 例(1.4%);未发生血栓并发症。脾切除后血小板反应性增高患者 3 例(4.1%)。术后随访 1 年、3 年、5 年的持续反应率分别为 86.5%,86.1%,77.2%。随访期间共有 27 例(36.5%)患者复发。远期患病率为 2.7%,包括急性阑尾炎 1 例,双臂软组织感染 1 例。病死率为 4.1%,因血小板减少导致脑出血死亡 2 例,泌尿系出血死亡 1 例。脾切除疗效的预测因素显示,年轻(≤ 40 岁),对丙种球蛋白治疗有效患者,脾切除治疗可获得较好的治疗反应($P < 0.05$)。结论:脾切除治疗成人原发 ITP 能够维持长期疗效,病死率与患病率均较低。对于年轻患者以及丙种球蛋白治疗有效的患者,脾切除后可获得较好的治疗反应。

[关键词] 免疫性血小板减少症;脾切除;持续反应

doi:10.13201/j.issn.1004-2806.2015.09.010

[中图分类号] R558.2 **[文献标志码]** A

Long-term outcome of splenectomy for 74 adult patients with immune thrombocytopenia

LIU Xiaofan SUN Chaoxia WANG Zhijun CHEN Yunfei HUANG Yueting

LIU Wei XUE Feng ZHANG Lei XU Maoqiang YANG Renchi

(Institute of Hematology & Blood Diseases Hospital, CAMS & PUMC, Tianjin, 300020, China)

Corresponding author: YANG Renchi, E-mail: rcyang65@163.com

Abstract Objective: To explore the long term efficacy and safety of splenectomy for immune thrombocytopenia (ITP). **Method:** The data of 74 ITP patients who underwent splenectomy were retrospectively analyzed, including the immediate response rate and surgical complications, the long-term sustained response rate, the long-term complications, and the overall post-splenectomy mortality and morbidity. Demographic, clinical and laboratory variables were studied for their ability to predict response to splenectomy. **Result:** The post-splenectomy immediate response rate was 95.9%(71/74). Surgical complications included two cases (2.7%) with incision infection, one case (1.4%) of upper respiratory tract infection, and one case (1.4%) with fat liquefaction of incision, without venous thromboembolism. There were three cases (4.1%) of persistent thrombocytosis post-splenectomy. The sustained response rates were 86.5%, 86.1% and 77.2% respectively following-up for the first year, third year and fifth year. Twenty-seven patients (36.5%) relapsed during follow-up. The overall morbidity was 2.7%, one patient (1.4%) experienced acute appendicitis and one patient (1.4%) experienced arm soft tissue infection. The overall mortality was 4.1%, two cases died of cerebral hemorrhage and one died of urinary tract hemorrhage. Preoperative characteristics including younger age and patients who respond to intravenous immune globulin (IVIG) therapy, consistently predicted response to splenectomy ($P < 0.05$). **Conclusion:** Splenectomy provides a high frequency of durable responses for adult patients with ITP, and associates with lower morbidity and mortality. Younger age and responding to IVIG are associated with a more favorable response to splenectomy.

Key words immune thrombocytopenia; splenectomy; sustained response

脾切除作为原发免疫性血小板减少症(prima-

ry immune thrombocytopenia, ITP)糖皮质激素治疗无效或糖皮质激素依赖患者的标准治疗已经超过 50 年^[1]。数十年的临床实践,脾切除治疗 ITP 的几项重要问题尚未解决:①脾切除维持持续反应的时间。尽管一些研究描述成人切脾有 2/3 获得持续反应,但随访过程中,仍有一些患者病情反复

^{*} 基金项目:国家自然科学基金(No.81270581,81300385,81470286);天津市应用基础及前沿技术研究计划重点项目(No.14JCZDJC35100)

¹ 中国医学科学院、北京协和医学院血液学研究所血液病医院(天津,300020)

通信作者:杨仁池, E-mail: rcyang65@163.com

发作,复发率各不相同。②术前哪些临床特征可以预测切脾的成功,多种临床特征的预测价值尚未统一。③脾切除远期并发症(患病率和死亡率)尚不清楚。进一步明确这些问题,能够为 ITP 二线治疗方案的选择提供有利依据^[2-3]。现回顾性分析我院 2001-01—2013-12 期间确定诊断成人 ITP 并行脾切除治疗患者 74 例,长期随访 1~13 年的资料,总结如下。

1 资料与方法

1.1 资料

74 例患者符合以下标准纳入研究:①确定诊断成人 ITP;②糖皮质激素治疗无效或依赖;③持续性与慢性 ITP;④接受脾切除治疗;⑤随访时间 ≥ 12 个月。排除标准:①继发性 ITP 接受脾切除;②因使用糖皮质激素禁忌证接受脾切除治疗;③紧急切脾;④脾切除后妊娠的妇女;⑤脾切除后诊断除 ITP 以外其他血液系统疾病。诊断与分期标准符合文献^[3-4]。脾切除后随访资料通过门诊病历、住院病历与电话随访收集。随访时间:脾切除日期到最后一次随访日期。

74 例患者中,男 23 例,女 51 例;中位年龄 30 (17~69) 岁;中位随访时间 84 (12~156) 个月,诊断至脾切除的中位时间 36 (6~360) 个月;切脾前中位 PLT $20.5 (4 \sim 2281) \times 10^9/L$;应用糖皮质激素治疗有效患者 13 例 (17.6%),无效患者 61 例 (82.4%);丙种球蛋白治疗有效患者 57 例 (77.0%),无效患者 17 例 (23.0%);脾重量中位数 215 (95~500) g;有副脾者 11 例 (14.9%),无副脾者 63 例 (85.1%)。

1.2 脾切除疗效判定

①即刻疗效:为排除感染和围手术期 ITP 治疗对脾切除疗效的影响,PLT 值为脾切除后至少 1 个月,没有额外治疗达到的血小板数量。②长期疗效:切脾后 ≥ 12 个月 PLT 值。参照文献^[3-4]判定疗效:①完全缓解(CR):治疗后 PLT $\geq 100 \times 10^9/L$,无出血症状;②部分缓解(PR):治疗后 PLT $\geq 30 \times 10^9/L$,至少比基础值增加 2 倍,无出血症状;③无效:治疗后 PLT $< 30 \times 10^9/L$ 者 PLT 增加不到基础值的 2 倍或者有出血症状。总反应率:CR+PR。复发:PLT $< 30 \times 10^9/L$ 或有出血症状。

脾切除失败的时间:脾切除日期至 PLT 下降 $< 30 \times 10^9/L$ 的时间。

1.3 脾切除并发症

外科并发症为脾切除手术后 90 d 内,因切脾使住院时间延长,重新住院或需要增加药物。远期并发症为切脾 90 d 后,因脾切除后感染或血栓再次住院或死亡。

1.4 脾切除后病死率

①ITP 死亡:由于血小板减少引起出血死亡;②ITP 相关死亡:ITP 治疗相关并发症死亡;③其他死亡:与 ITP 不相干因素。

1.5 统计学处理

应用 SPSS19.0 软件进行统计学分析。采用 Kaplan-Meier 分析无复发生存,采用单因素分析(χ^2 检验)预测脾切除疗效与单变量的关系。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 脾切除治疗 ITP 的即刻疗效与长期疗效

74 例脾切除治疗 ITP 患者的即刻疗效与长期疗效见表 1。切脾后即刻中位 PLT 值为 $459 (34 \sim 2281) \times 10^9/L$ 。至随访结束,共 27 例 (36.5%) 复发,复发的中位时间为 19.5 (2~60) 个月,所有复发患者均发生在切脾后 5 年内;切脾后 1 年无复发生存(RFS)为 87.8%,3 年 RFS 为 78.0%,5 年 RFS 为 68.9%,见图 1。复发的患者中,18 例接受 ITP 其他二线治疗药物[(长春地辛和(或)环磷酰胺 5 例,美罗华 5 例,TPO 治疗 8 例)],9 例应用中药治疗,共有 9 例再次达到 PR。

2.2 脾切除外科并发症、远期并发症与病死率

手术并发症:74 例患者脾切除 90 d 内,出现切口感染 2 例 (2.7%),上呼吸道感染 1 例 (1.4%),切口脂肪液化 1 例 (1.4%),未发生血栓并发症。血小板持续增高患者 3 例 (4.1%)。

远期并发症:脾切除手术 90 d 后,出现急性阑尾炎 1 例 (1.4%),双臂软组织感染 1 例 (1.4%)。

病死率:复发及无效的患者中,ITP 死亡 3 例 (4.1%),其中因血小板减少导致脑出血死亡 2 例,泌尿系出血死亡 1 例。

2.3 脾切除治疗 ITP 获得持续反应的预测因素

对 74 例入组患者进行单因素分析脾切除疗

表 1 ITP 患者接受脾切除治疗的疗效

例 (%)

疗效	即刻疗效(n=74)	随访 1 年(n=74)	随访 3 年(n=65)	随访 5 年(n=57)	随访 ≥ 10 年(n=24)
CR	64(86.5)	52(70.3)	48(73.8)	37(64.9)	21(87.5)
PR	7(9.4)	12(16.2)	8(12.3)	7(12.3)	3(12.5)
复发	—	7(9.5)	8(12.3)	12(21.1)	0
无效	3(4.1)	3(4.0)	1(1.5)	1(1.7)	0
总有效	71(95.9)	64(86.5)	56(86.1)	44(77.2)	24(100.0)

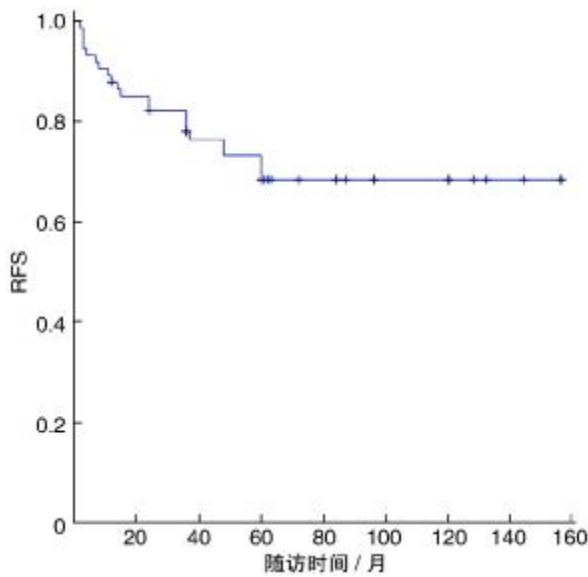


图1 ITP患者脾切除治疗后RFS曲线

效,一般的临床特征不能预测脾切除疗效。57例随访 ≥ 60 个月以上患者,脾切除疗效的单因素分析结果显示:患者性别,切脾前PLT数量,诊断至切脾的时间,切脾后血小板的峰值,脾重量,糖皮质激素的治疗反应,均不能预测脾切除的成功($P>0.05$)。年轻患者(≤ 40 岁),丙种球蛋白治疗有效的患者,脾切除治疗获得较好的治疗反应($P<0.05$),见表2。

3 讨论

脾切除治疗ITP去除了血小板破坏的原发部位和抗血小板抗体产生的主要场所,即刻血小板升高率达到85%^[5],有效率70~80%^[3],中位复发率15%(0~50%)^[1,6],常发生在脾切除手术后的前2年内^[7],但有60%~65%的患者在切脾后5~10年维持临床的持续缓解^[7-8]。Kojouri等^[1]回顾性分析135项病例研究中,有47项只包括成人的病例系列,中位随访29(1~153)个月,完全反应率66%(1731/2623例),有效率88%(1853/2116例)。与开腹切脾手术比较,腹腔镜切脾由于创伤小,创口感染和并发症减少,快速的康复和降低住院费用,已经被广泛采用。文献报道腹腔镜切脾不增加副脾切除的遗漏,与开腹脾切除手术疗效相近^[5]。Mikhael等^[6]回顾23个系列的1223例腹腔镜切脾的患者,5年成功率为72%。本文报道的74例开腹切脾患者长期随访的结果显示,即刻疗效:CR率为86.5%(64/74例),PR率为9.4%(7/74例),总反应率为95.9%。切脾后1年,3年,5年的总反应率分别为:86.5%,86.1%,77.2%。本组患者失访率65.7%(142/216例),推测失访患者中大部分无再治疗需求,由此事实上的脾切除长期有效率可能更高。

脾切除围手术期常见的并发症包括出血,感染

表2 57例ITP患者接受脾切除治疗影响疗效的单因素分析

影响因素	切脾后疗效/例		检测值	P值
	CR +PR	无效 /复发		
切脾时年龄/岁				
$\leq 40(n=40)$	34	6	0.043	0.038
$>40(n=17)$	10	7		
性别				
男($n=22$)	16	6	0.406	0.524
女($n=35$)	28	7		
切脾前PLT数量/ ($\times 10^9 \cdot L^{-1}$)				
$\leq 18(n=30)$	21	9	1.861	0.172
$>18(n=27)$	23	4		
切脾后PLT峰值/ ($\times 10^9 \cdot L^{-1}$)				
$\leq 400(n=26)$	17	9	3.786	0.052
$>400(n=31)$	27	4		
诊断至切脾时间/月				
$\leq 42(n=29)$	23	6	0.150	0.698
$>42(n=28)$	21	7		
脾重/g				
$\leq 210(n=30)$	23	7	0.010	0.920
$>210(n=27)$	21	6		
激素疗效				
有效($n=13$)	8	5	0.147	0.126
无效($n=44$)	36	8		
丙种球蛋白疗效				
有效($n=32$)	28	4	4.403	0.036
无效($n=25$)	16	9		

及血栓。Thomsen等^[9]研究证明:ITP患者在切脾后第一个90d内发生败血症的相对危险度为对照组的18.1倍。在切脾后1年减低至2.5倍。对脾切除后反复感染的患者,需要进行预防感染教育和给予适当的治疗。包括:①当肺炎链球菌,脑膜炎双球菌,流感嗜血杆菌抗体滴度(特别是肺炎球菌)下降时或每5~10年进行预防接种;②检测体温变化,当出现任何疾病伴有发热时,应及时的应用抗生素;③选用适当的、有效的抗生素,并避免患者暴露到严重的感染(疟疾和寄生虫病)环境中。本组病例脾切除的手术并发症包括:切口感染2例(2.7%),上呼吸道感染1例(1.4%),切口脂肪液化1例(1.4%),给予切口换药,短期的抗生素治疗后好转,手术前后均未接受预防接种。

脾切除可能使血栓(静脉或动脉)的发病率增加^[1]。Thomsen等^[10]和Boyle等^[11]报道脾切除术后第1年发生静脉血栓栓塞(VTE)的风险最高,而ITP患者即使脾切除1年后VTE的发病率仍为同年年龄对照组(不包括ITP非切脾患者)的2.7倍。

Mohamed 等^[12]对 49 例(腹腔镜切脾 21 例,开腹切脾 28 例)接受手术后没有立即抗凝治疗的患者的回顾性研究显示:腹腔镜切脾组有 2 例(9.5%)切脾后 PLT 增高的患者在术后 5 d 内发生急性肺栓塞,开腹切脾组有 3 例(10.7%)发生深静脉血栓。Delaitre 等^[13]报道 275 例不同的血液系统疾病(ITP 占 76%),术前给予血栓的预防,腹腔镜切脾后 VTE 的发生率仅为 1%。本组开腹切脾患者在术前未给予血栓的预防治疗,无一例发生血栓并发症。

脾切除的病死率早期与麻醉和外科手术相关,晚期主要与致命性的感染、出血死亡有关。文献报道^[1]脾切除 30 d 内在开腹和腹腔镜切脾病死率分别为 1.0%(48/4 955),0.2%(3/1 301)。丹麦报道^[14]两组 3 812 例切脾和 8 310 例非切脾患者的队列研究中,所有患者及 ITP 亚组患者切脾组 90 d 内的死亡率增高,ITP 患者死亡率在切脾后第 1 年与非切脾组无显著差异。而在 1 年后切脾组的死亡相对危险度(RR)与匹配 ITP 组明显的降低,但需要排除应用 TPO-R 和美罗华治疗的影响。Vianelli 等^[15]报道 233 例随访至少 10 年的 ITP 切脾患者,致命性的感染与出血分别为 2 例(0.9%)和 3 例(1.3%)。我们在脾切除手术 90 d 后随访发现:发生急性阑尾炎 1 例(1.4%),双臂软组织感染 1 例(1.4%);ITP 死亡 3 例(4.1%),其中因血小板减少导致脑出血死亡 2 例,泌尿系出血死亡 1 例。

脾切除后反应性血小板增高的发生率为 75%~82%^[16]。尽管血小板增高大多数患者是良性和自限性的,极度的血小板增高($>1\,000\times 10^9/L$)可导致血栓事件,如急性心肌梗塞,肠系膜静脉血栓和肺栓塞。抗血小板聚集治疗是一线治疗,联合/不联合应用羟基脲或阿那格雷降低血小板数量。对于血小板极度增高的患者,需要行血小板分离术快速降低血小板数量^[17]。我们报道的这组病例,脾切除后有 3 例(4.1%)出现反应性血小板增高,最高值达到 $2\,281\times 10^9/L$,1 例患者短期应用羟基脲治疗,2 例患者单独应用阿司匹林治疗,切脾后 2~6 个月内血小板降至正常。

多项研究都试图调查 ITP 患者外科脾切除手术成功的预测因素,但结果往往是不平衡的^[5]。患者的年龄,既往对激素治疗的反应,在外科手术之前疾病持续的时间,手术前的 PLT 和脾扣留是最常见的有统计学意义的指标。Navez 等^[18]研究证明,年轻并且在切脾前 PLT 高的患者,不依赖血小板扣留的影响,有更好的预后因素。既往对激素和丙种球蛋白的反应等不能预测对切脾反应。Sarpawari 等^[19]应用¹¹¹In 标记的自体血小板扣留的研究中,有明显的脾扣留患者脾切除后的完全反应率(中位随访 3.8 年)为 87%,相反有肝脾混合扣留或

单独肝脏扣留的患者脾切除后的完全反应率为 35%。我们前期的研究^[20]结果显示,切脾后 PLT 的峰值,诊断至脾切除的时间,既往对丙种球蛋白的治疗有效,能够预测脾切除的疗效。本组 57 例随访 ≥ 60 个月患者脾切除疗效的单因素分析结果显示,患者性别,切脾前 PLT 数量,诊断至切脾的时间,切脾后 PLT 峰值,脾重量,对糖皮质激素治疗反应,均不能预测脾切除的成功($P>0.05$)。年轻患者(≤ 40 岁),对丙种球蛋白治疗有效的患者,脾切除治疗获得较好的治疗反应($P<0.05$)。

我们对接受脾切除治疗的 ITP 患者长期随访的结果表明,脾切除治疗成人 ITP 能够维持较好的长期疗效。脾切除后少数患者出现手术并发症,长期随访病死率与患病率均较低。对于年轻患者及丙种球蛋白治疗有效的患者,脾切除后可获得较好的治疗反应。

参考文献

- [1] Kojouri K, Vesely SK, Terrell DR, et al. Splenectomy for adult patients with idiopathic thrombocytopenic purpura: a systematic review to assess long-term platelet count responses, prediction of response, and surgical complications[J]. *Blood*, 2004, 104: 2623—2634.
- [2] Moulis G, Sailler L, Sommet A, et al. Rituximab versus splenectomy in persistent or chronic adult primary immune thrombocytopenia: an adjusted comparison of mortality and morbidity[J]. *Am J Hematol*, 2014, 89: 41—46.
- [3] Neunert C, Lim W, Crowther M, et al. The American Society of Hematology 2011 evidence-based practice guideline for immune thrombocytopenia[J]. *Blood*, 2011, 117: 4190—4207.
- [4] 中华医学会血液学分会血栓与止血学组. 成人原发免疫性血小板减少症诊断与治疗的中国专家共识(2012 版)[J]. *中华血液学杂志*, 2012, 33(11): 975—977.
- [5] Ghanima W, Godeau B, Cines DB, et al. How I treat immune thrombocytopenia: the choice between splenectomy or a medical therapy as a second-line treatment[J]. *Blood*, 2012, 120: 960—969.
- [6] Mikhael J, Northridge K, Lindquist K, et al. Short-term and long-term failure of laparoscopic splenectomy in adult immune thrombocytopenic purpura patients: a systematic review[J]. *Am J Hematol*, 2009, 84: 743—748.
- [7] Vianelli N, Galli M, de Vivo A, et al. Efficacy and safety of splenectomy in immune thrombocytopenic purpura: long-term results of 402 cases[J]. *Haematologica*, 2005, 90: 72—77.
- [8] Schwartz J, Leber MD, Gillis S, et al. Long term follow-up after splenectomy performed for immune thrombocytopenic purpura (ITP)[J]. *Am J Hematol*, 2003, 72: 94—98.

- [9] Thomsen RW, Schoonen WM, Farkas DK, et al. Risk for hospital contact with infection in patients with splenectomy: a population-based cohort study[J]. *Ann Intern Med*, 2009, 151: 546–555.
- [10] Thomsen RW, Schoonen WM, Farkas DK, et al. Risk of venous thromboembolism in splenectomized patients compared with the general population and appendectomized patients: a 10-year nationwide cohort study[J]. *J Thromb Haemost*, 2010, 8: 1413–1416.
- [11] Boyle S, White RH, Brunson A, et al. Splenectomy and the incidence of venous thromboembolism and sepsis in patients with immune thrombocytopenia[J]. *Blood*, 2013, 121: 4782–4790.
- [12] Mohamed SY, Abdel-Nabi I, Inam A, et al. Systemic thromboembolic complications after laparoscopic splenectomy for idiopathic thrombocytopenic purpura in comparison to open surgery in the absence of anticoagulant prophylaxis[J]. *Hematol Oncol Stem Cell Ther*, 2010, 3: 71–77.
- [13] Delaitre B, Champault G, Barrat C, et al. Laparoscopic splenectomy for hematologic diseases: study of 275 cases. French Society of Laparoscopic Surgery[J]. *Ann Chir*, 2000, 125: 522–529.
- [14] Yong M, Thomsen RW, Schoonen WM, et al. Mortality risk in splenectomized patients: a Danish population-based cohort study[J]. *Eur J Intern Med*, 2010, 21: 12–16.
- [15] Vianelli N, Palandri F, Polverelli N, et al. Splenectomy as a curative treatment for immune thrombocytopenia: A retrospective analysis of 233 patients with a minimum follow up of 10 years[J]. *Haematologica*, 2013, 98: 875–880.
- [16] Das SS, Bhattacharya S, Sen S. Managing uncontrolled postsplenectomy reactive thrombocytosis in idiopathic thrombocytopenic purpura: role of thrombocytapheresis[J]. *Transfus Apher Sci*, 2013, 49: 171–173.
- [17] Grima KM. Therapeutic apheresis in hematological and oncological diseases[J]. *J Clin Apheresis*, 2000, 15: 28–52.
- [18] Navez J, Hubert C, Gigot JF, et al. Does the site of platelet sequestration predict the response to splenectomy in adult patients with immune thrombocytopenic purpura? [J]. *Platelets*, 2014, 2: 1–4.
- [19] Sarpatwari A, Provan D, Erqou S, et al. Autologous 111 In-labelled platelet sequestration studies in patients with primary immune thrombocytopenia (ITP) prior to splenectomy: a report from the United Kingdom ITP Registry [J]. *Br J Haematol*, 2010, 151: 477–487.
- [20] Wang T, Xu M, Ji L, et al. Splenectomy for adult chronic idiopathic thrombocytopenic purpura: experience from a single center in China [J]. *Eur J Haematol*, 2005, 75: 424–429.

(收稿日期: 2015-04-15)

(上接第768页)

MM患者的免疫功能经常受损,一项研究指出MM患者的单核细胞能通过CD38信号通路促进IL-6的高水平释放,进而使肿瘤细胞免受凋亡^[5]。而另一项研究揭示骨髓间质细胞可通过分泌IL-6/IL-1 β 使调节性T细胞(Treg)的免疫抑制功能减弱^[6]。把IL-6作为免疫治疗MM的一个靶点,使用来那度胺抑制免疫Treg,调节IL-6的分泌而达到治疗MM的作用^[7],提供了新的治疗MM思路。本研究显示随着临床分期增高MM患者IL-6递增,提示肿瘤负荷高患者IL-6水平高于低肿瘤负荷患者。邢立杰等^[8]研究提示IL-6可像乳酸脱氢酶、 β -微球蛋白等一样成为MM的预后指标。

总之,MM患者存在IL-6及细胞免疫表达异常,通过调节MM患者的细胞免疫功能,可能为MM患者的整体预后好转及治疗方向起指导意义。

参考文献

- [1] 张之南,沈悒.血液学诊断及疗效标准[M].3版.北京:科学出版社,2007:232–235.
- [2] Goodyear OC, Pratt G, McLarnon A, et al. Differential pattern of CD4+ and CD8+ T-cell immunity to MAGE-A1/A2/A3 in patients with monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS) and multiple myeloma[J]. *Blood*, 2008, 112: 3362–3372.
- [3] 陈苗,许莹,李辉,等.34例新诊断多发性骨髓瘤患者淋巴细胞亚群及相关预后因素分析[J].中华血液学杂志,2013,34(4):355–358.
- [4] 郭益群,陈世伦.多发性骨髓瘤骨髓基质细胞分泌IGF-1、VEGF和IL-6的动态变化[J].中华血液学杂志,2006,27(4):231–234.
- [5] Fedele G, Di Girolamo M, Recine U, et al. CD38 ligation in peripheral blood mononuclear cells of myeloma patients induces release of protumorigenic IL-6 and impaired secretion of IFN γ cytokines and proliferation [J]. *Mediators Inflamm*, 2013, 2013: 564687.
- [6] Guichelaar T, Emmelot ME, Rozemuller H, et al. Human regulatory T cells do not suppress the antitumor immunity in the bone marrow: a role for bone marrow stromal cells in neutralizing regulatory T cells[J]. *Clin Cancer Res*, 2013, 19: 1467–1475.
- [7] Semeraro M, Vacchelli E, Eggermont A, et al. Trial Watch: Lenalidomide-based immunochemotherapy[J]. *Oncoimmunology*, 2013, 2: e26494.
- [8] 邢立杰,徐燕,安刚,等.初治多发性骨髓瘤患者血清IL-6的预后价值[J].中国实验血液学杂志,2013,21(6):1492–1495.

(收稿日期: 2015-02-02)