

流式微球阵列技术鉴别诊断多发性骨髓瘤患者 感染状态及类型的价值*

胡姗姗¹ 黄黎¹ 罗信国¹ 朱艳¹

[摘要] **目的:** 探析流式微球阵列技术(cytometric bead array, CBA)鉴别诊断多发性骨髓瘤(multiple myeloma, MM)患者感染状态及类型的价值。**方法:** 采用回顾性队列研究方法,收集 2019 年 1 月—2022 年 12 月医院收治的 214 例 MM 患者临床资料,按照是否感染分为 MM 合并感染患者作为观察组(110 例),MM 未感染患者作为对照组(104 例)。110 例感染观察组中,49 例为革兰阳性菌感染(G⁺ 菌感染组),48 例为革兰阴性菌感染(G⁻ 菌感染组),13 例为真菌感染。所有样本采用 CBA 检测技术检测 Th1/Th2 细胞因子谱。比较辅助性 T 细胞(Th)1/Th2 细胞因子谱、C-反应蛋白(CRP)和降钙素原(PCT)水平,观察 MM 患者未感染及感染状态下 Th1/Th2 细胞因子谱特征,分析 CBA 检测技术检测 Th1/Th2 细胞因子谱评估 MM 患者感染的价值。**结果:** 观察组肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、干扰素(IFN)- γ 、白细胞介素(IL)-6、IL-10、CRP 和 PCT 水平均高于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$);2 组 IL-2、IL-4 水平比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。G⁻ 菌感染组 IL-6、IL-10、CRP 和 PCT 水平高于 G⁺ 菌感染组和真菌感染组,且 G⁺ 菌感染组 IL-6、CRP 水平高于真菌感染组,PCT 水平低于真菌感染组,差异有统计学意义($P < 0.05$);感染的 3 组中 IL-2、TNF- α 、IFN- γ 和 IL-4 水平比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。绘制受试者工作特征曲线(ROC)显示, TNF- α 、IFN- γ 、IL-6、IL-10、CRP 和 PCT 对 MM 患者感染情况的评估价值均良好,且以 IL-6 和 IL-10 的评估价值最为显著;IL-6、IL-10、CRP 和 PCT 评估不同感染类型的 MM 合并感染患者的价值均良好。**结论:** 相比于传统 CRP、PCT 等传统指标,CBA 技术检测 Th1/Th2 细胞因子谱对于 MM 患者早期感染的快速诊断、严重程度评估有重要价值,以 TNF- α 、IFN- γ 、IL-6、IL-10 水平均明显升高为特征,且有助于进一步辅助鉴别 G⁺ 菌和 G⁻ 菌感染类型。

[关键词] 多发性骨髓瘤;感染;流式微球阵列技术;Th1/Th2 细胞因子谱;C-反应蛋白;降钙素原

DOI: 10.13201/j.issn.1004-2806.2024.02.009

[中图分类号] R733.3 **[文献标志码]** A

Value of cytometry microsphere array technology in differential diagnosis of infection status and types in patients with multiple myeloma

HU Shanshan HUANG Li LUO Xinguo ZHU Yan

(Department of Hematology, Jinhua People's Hospital, Jinhua, 321000, China)

Corresponding author: HUANG Li, E-mail: huanglixiaoyu@126.com

Abstract Objective: To explore the value of cytometric bead array(CBA) in differential diagnosis of infection status and types in patients with multiple myeloma(MM). **Methods:** A retrospective cohort study was used to collect the clinical data of 214 patients with MM admitted to the hospital from January 2019 to December 2022. According to whether had infection these patients was divided into MM patients with infection as the observation group(110 cases), MM patients without infection as the control group(104 cases), of which 110 cases of infection in the observation group, 49 cases of Gram-positive bacteria infection(G⁺ bacteria infection group), 48 cases of Gram-negative bacteria infection(G⁻ bacteria infection group), 13 cases of fungal infection. All samples were tested for Th1/Th2 cytokine profiles using CBA detection technology. The characteristics of Th1/Th2 cytokine profile in uninfected and infected MM patients were observed, and the value of CBA detection of Th1/Th2 cytokine profile in evaluating infection in MM patients was analyzed. **Results:** The levels of tumor necrosis factor- α (TNF- α), interferon(IFN)- γ , interleukin(IL)-6, IL-10, CRP and PCT in the observation group were higher than those in the control group, with a statistical significant difference($P < 0.05$). There was no statistical significant difference in the levels of IL-2 and IL-4 between the two groups($P > 0.05$). The levels of IL-6, IL-10, CRP and PCT in G⁻ bacterial infection group were higher than those in G⁺ bacterial infection group and fungal infection group, and the levels of IL-6 and CRP in G⁺ bacterial infection group were higher than those in fungal infection group, and the

* 基金项目:浙江省金华市科学技术局公益类项目(No:2021-4-075)

¹ 金华市人民医院血液内科(浙江金华,321000)

通信作者:黄黎,E-mail: huanglixiaoyu@126.com

引用本文:胡姗姗,黄黎,罗信国,等.流式微球阵列技术鉴别诊断多发性骨髓瘤患者感染状态及类型的价值[J].临床血液学杂志,2024,37(2):117-122. DOI:10.13201/j.issn.1004-2806.2024.02.009.

level of PCT was lower than that in fungal infection group, with a statistical significant difference ($P < 0.05$). There was no statistical significant difference in the levels of IL-2, TNF- α , IFN- γ , and IL-4 among the three groups ($P > 0.05$). The receiver operating characteristic curve (ROC) was drawn and the results showed that TNF- α , IFN- γ , IL-6, IL-10, CRP, and PCT had good evaluation value for infection status in MM patients, with IL-6 and IL-10 being the most significant evaluation values. The value of IL-6, IL-10, CRP and PCT in evaluating MM patients with different infection types was good. **Conclusion:** Compared with traditional indicators such as CRP and PCT, CBA technology for detecting Th1/Th2 cytokine profiles may be of great value for rapid diagnosis and severity assessment of early infection in the patients with MM, characterized by significantly elevated levels of TNF- α , IFN- γ , IL-6, and IL-10, and can further assist in identifying G⁺ and G⁻ bacterial infection types.

Key words multiple myeloma; infection; cytometric bead array; Th1/Th2 cytokine profile; C-reactive protein; procalcitonin

多发性骨髓瘤 (multiple myeloma, MM) 是高发于老年人群的恶性单克隆浆细胞增生性肿瘤, 该疾病已经超过急性白血病, 成为血液系统第 2 大恶性肿瘤, 在全球范围内其发病率仍呈逐年上升趋势^[1]。目前, 临床针对 MM 的治疗已提出免疫化疗等多种新型治疗方法, 疗效与总生存期明显提高^[2]。但研究发现, MM 患者中非粒细胞缺乏合并感染风险明显增加, 已成为 MM 患者主要并发症及死亡原因^[3]。因此, 及时发现并有效控制 MM 患者感染是血液科临床工作中面临的严峻挑战。既往临床常用于检测感染的指标包括 C-反应蛋白 (C-reactive protein, CRP) 和降钙素原 (procalcitonin, PCT) 等, 但这些指标均为非特异度指标, 极易受其他因素影响, 特异度和灵敏度较差^[4]。近年来, 有研究发现辅助性 T 细胞 (T helper cell, Th)1/Th2 细胞因子谱诊断儿童血液肿瘤患儿合并感染的价值较好, 具有较高的灵敏度和特异度^[5]。我院在前期研究中已经证实流式微球阵列技术 (cytometric bead array, CBA) 技术检测 Th1/Th2 细胞因子谱在成人血液肿瘤化疗后粒细胞缺乏患者感染中的应用价值良好, 特提出或可将该技术应用于 MM 患者感染评估中且获得了较好的预期效果, 现将近年来应用成果总结如下, 希望为 MM 患者感染的早期评估和治疗提供参考建议。

1 资料与方法

1.1 资料

纳入标准: ①MM、感染分别符合《中国多发性骨髓瘤诊治指南 (2017 年修订)》^[6]、《医院感染诊断标准 (试行)》^[7] 中相关诊断标准; ②MM 患者对本研究知情, 并同意研究对病历资料的查阅; ③临床资料完整。

排除标准: ①合并自身免疫性疾病或其他不明原因发热者; ②合并其他恶性肿瘤、其他血液系统疾病; ③人免疫缺陷病毒感染; ④精神障碍、认知障碍; ⑤视力、听力等感官障碍; ⑥入院前已发生感染者; ⑦病毒、支原体感染。

采用回顾性队列研究方法, 收集 2019 年 1 月—2022 年 12 月医院收治的 214 例符合上述标准

的 MM 患者临床资料, 按照是否感染将全部患者分为 2 组, 其中 110 例 MM 合并感染患者作为观察组, 104 例 MM 未感染患者作为对照组。2 组患者基线资料比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 具有可比性。见表 1。

表 1 2 组基线资料比较 例

组别	性别 男/女	年龄/岁	吸烟史 是/否	饮酒史 是/否
观察组 ($n=110$)	60/50	56.47 \pm 6.81	21/89	15/95
对照组 ($n=104$)	58/46	57.59 \pm 7.25	20/84	13/91
χ^2/t	0.032	1.159	0.001	0.061
P	0.857	0.248	0.979	0.805

1.2 方法

1.2.1 Th1/Th2 细胞因子谱检测方法 检测所需的 Th1/Th2 细胞因子谱 [白细胞介素 (interleukin, IL)-2、IL-4、IL-6、IL-10、肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)、干扰素- γ (interferon, IFN- γ)] 试剂盒均购自美国 BD 公司。采集患者清晨空腹的外周静脉血 5 mL, 37 $^{\circ}$ C 水浴 1 h 后分离血清待检。试剂置于室温下放置 30 min, 将 IL-2、IL-4、IL-6、IL-10、TNF- α 、IFN- γ 捕获微球混合, 混合完毕后以 2 000 r/min 离心 5 min, 弃上清。加入血清样本增强缓冲液, 重悬微球避光反应 30 min, 每 FACS 管加入 50 μ L 混合捕获微球, 50 μ L 待检血清和标准品, 50 mL PE 标记荧光抗体充分混匀。室温避光反应 2.5 h, 加入洗液, 再次进行离心处理 (2 000 r/min, 离心 5 min), 再加入洗液, 于 3 h 内使用 FACSCalibur 流式细胞仪 (购自美国 BD 公司) 进行检测。根据检测结果所获得的数据, 使用功能 CBA 软件 FCAP Array v3 自动绘制标准曲线, 依据标准曲线自动计算出样本中各细胞因子水平。

1.2.2 血清 CRP、PCT 检测方法 采集患者清晨空腹的外周静脉血 5 mL, 经离心机进行离心处理 (3 000 r/min, 10 min), 离心完毕取血清待检。使用上海酶联生物科技有限公司的试剂盒, 采用酶联

免疫吸附试验法测定血清 CRP、PCT 水平。

1.2.3 MM 合并感染患者病原微生物分类鉴定方法 所有 MM 合并感染患者均接受细菌培养,培养结果参照《伯杰氏系统细菌学手册(第8版)》^[8]中相关内容进行分类,其中 49 例为革兰阳性菌感染(G^+ 菌感染组),48 例为革兰阴性菌感染(G^- 菌感染组),13 例为真菌感染。

1.3 观察指标

①比较 2 组 Th1/Th2 细胞因子谱、CRP 和 PCT 水平。②比较 MM 合并感染患者不同感染类型的 Th1/Th2 细胞因子谱、CRP 和 PCT 水平。③绘制受试者工作特征曲线(receiver operating characteristic,ROC),根据曲线下面积(area under curve,AUC)计算各细胞因子评估 MM 合并感染患者的价值。

1.4 统计学方法

用 SPSS 25.0 软件对相关数据进行统计分析。符合正态分布的计量资料用 t 检验,多组间比较采用单因素方差分析,以 $\bar{X} \pm S$ 表示;计数资料采用 χ^2 检验,以例(%)表示;绘制 ROC 曲线,并计算 AUC,分析评估价值,AUC<0.5 无价值,0.5≤AUC<0.7 价值较低,0.7≤AUC<0.9 价值中等,≥0.9 价值高;以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 2 组 Th1/Th2 细胞因子谱、CRP 和 PCT 水平比较

观察组 TNF- α 、IFN- γ 、IL-6、IL-10、CRP 和 PCT 水平均高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$);2 组 IL-2、IL-4 水平比较,差异无统计学意义($P>0.05$),见表 2。

表 2 2 组 Th1/Th2 细胞因子谱、CRP 和 PCT 水平比较

pg/mL, $\bar{X} \pm S$

组别	例数	IL-2	TNF- α	IFN- γ	IL-4	IL-6	IL-10	CRP	PCT
观察组	110	1.23±0.67	7.86±1.94	12.84±3.72	1.91±0.50	452.45±104.73	517.39±110.82	4.42±1.27	4.20±0.71
		1.08±0.76	5.55±1.79	8.80±2.17	1.85±0.43	198.02±82.89	213.45±91.61	3.55±0.67	3.61±0.70
t		1.534	9.033	9.773	0.924	19.761	21.800	6.309	6.070
P		0.126	<0.001	<0.001	0.357	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

2.2 不同感染类型的 MM 合并感染患者 Th1/Th2 细胞因子谱、CRP 和 PCT 水平

G^- 菌感染组 IL-6、IL-10、CRP 和 PCT 水平高于 G^+ 菌感染组和真菌感染组,且 G^+ 菌感染组 IL-6、CRP 水平高于真菌感染组,PCT 水平低于真菌感染组,差异有统计学意义($P<0.05$);3 组 IL-2、TNF- α 、IFN- γ 和 IL-4 水平比较,差异无统计学意义($P>0.05$),见表 3。

2.3 各细胞因子评估 MM 合并感染患者的价值

将 TNF- α 、IFN- γ 、IL-6、IL-10、CRP 和 PCT 水平作为检验变量,将 MM 患者感染情况作为因变量(1=感染,0=未感染),绘制 ROC 曲线显示,TNF- α 、IFN- γ 、IL-6、IL-10、CRP 和 PCT 对 MM 患者感染情况的评估价值均良好,且以 IL-6 和 IL-10 的评估价值最为显著。见表 4,图 1。

表 3 不同感染类型的 MM 合并感染患者 Th1/Th2 细胞因子谱、CRP 和 PCT 水平

pg/mL, $\bar{X} \pm S$

组别	例数	IL-2	TNF- α	IFN- γ	IL-4	IL-6	IL-10	CRP	PCT
G^+ 菌感染组	49	1.25±0.60	8.03±1.89	12.94±3.74	1.95±0.55	431.22±93.42	494.53±86.22	3.45±0.65	4.04±0.74
		1.26±0.73	7.88±1.78	12.71±3.80	1.95±0.47	497.25±93.92	559.32±118.02	3.81±0.60	4.38±0.73
真菌感染组	13	1.05±0.69	7.15±2.62	12.94±3.59	1.63±0.32	367.05±111.39	448.76±113.99	2.93±0.49	4.10±0.29
		F	0.556	1.055	0.051	2.316	11.614	7.846	11.652
P		0.575	0.352	0.950	0.104	<0.001	<0.001	<0.001	0.049

2.4 各细胞因子评估不同感染类型的 MM 合并感染患者的价值

本研究中,因真菌感染组患者例数较少,研究数据不具有代表性,因此剔除,未纳入该研究结果

中。将 IL-6、IL-10、CRP 和 PCT 水平作为检验变量,将 MM 合并感染的不同类型作为因变量(1= G^- 菌感染,0= G^+ 菌感染),绘制 ROC 曲线显示,IL-6、IL-10、CRP 和 PCT 评估不同感染类型的

MM 合并感染患者的价值均良好(与 IL-6 指标的 AUC 比较, IL-10、CRP 和 PCT 的 $Z = 0.141$ 、 0.560 、 0.562 , $P = 0.888$ 、 0.576 、 0.574 ; 与 IL-10 指

标的 AUC 比较, CRP 和 PCT 的 $Z = 0.371$ 、 0.451 , $P = 0.710$ 、 0.652 ; 与 CRP 指标的 AUC 比较, PCT 的 $Z = 0.081$, $P = 0.935$)。见图 2, 表 5。

表 4 各细胞因子评估 MM 合并感染患者的价值

指标	AUC	95%CI	SE	P	截断值/(pg/mL)	特异度	灵敏度	约登指数
TNF- α	0.803	0.746~0.861	0.029	<0.001	7.050	0.808	0.664	0.472
IFN- γ	0.820	0.763~0.876	0.029	<0.001	10.520	0.808	0.718	0.526
IL-6	0.966	0.943~0.989	0.012	<0.001	313.100	0.923	0.936	0.859
IL-10	0.978	0.961~0.995	0.009	<0.001	329.095	0.913	0.973	0.886
CRP	0.725	0.655~0.796	0.036	<0.001	4.410	0.500	0.900	0.400
PCT	0.715	0.647~0.784	0.035	<0.001	3.615	0.625	0.782	0.407

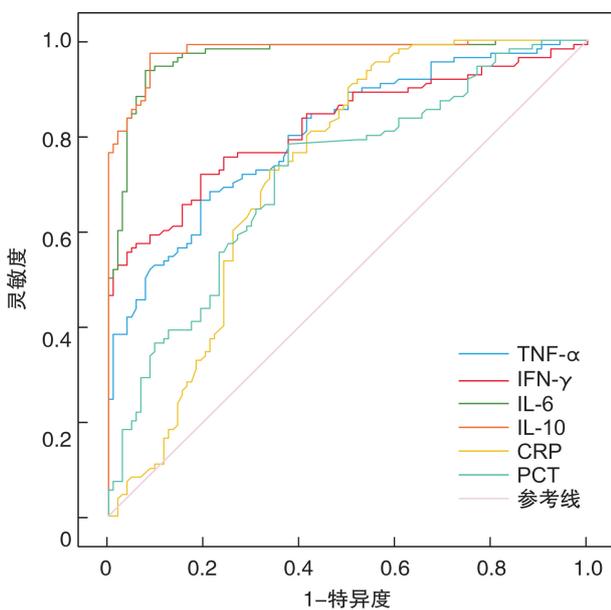


图 1 各细胞因子评估 MM 合并感染患者的 ROC 曲线图

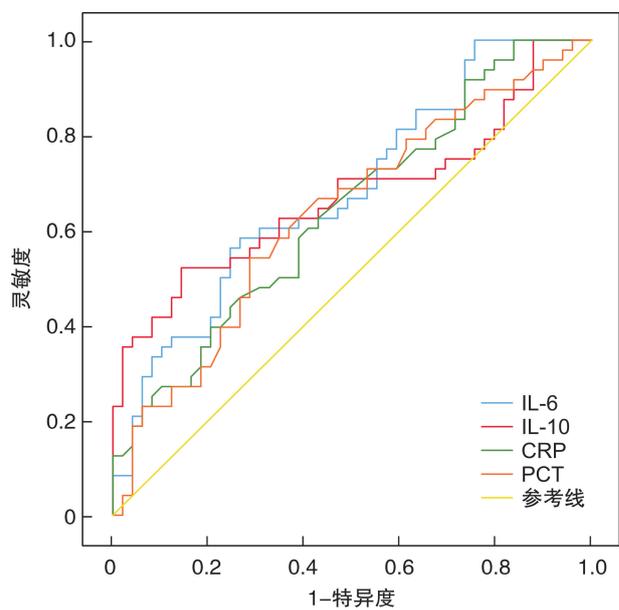


图 2 各细胞因子评估不同感染类型的 MM 合并感染患者的 ROC 曲线图

表 5 细胞因子评估不同感染类型的 MM 合并感染患者的价值

指标	AUC	95%CI	SE	P	截断值/(pg/mL)	特异度	灵敏度	约登指数
IL-6	0.683	0.578~0.788	0.054	0.002	483.340	0.735	0.583	0.318
IL-10	0.672	0.562~0.782	0.056	0.003	571.645	0.857	0.521	0.378
CRP	0.642	0.533~0.751	0.056	0.016	3.560	0.571	0.625	0.196
PCT	0.635	0.525~0.746	0.056	0.022	4.385	0.714	0.542	0.256

3 讨论

近年来,随着免疫调节剂、蛋白酶体抑制剂、单克隆抗体等新药的出现以及自体造血干细胞移植的开展,MM 的治疗已取得了长足进步,患者总生存期已得到大幅提高。MM 患者经过规范化治疗,疾病普遍可获得较好的缓解,但即使患者血常规显示完全正常,在治疗过程中感染的实际发生率亦明显高于其他疾病,感染程度严重且感染早期不易被发现,导致 MM 患者成为了传统化疗后粒细胞缺乏患者外的第二大感染高发群体^[9]。相关研究表

明,MM 患者诱导期感染发病率在 84% 左右^[10]。而 MM 患者因体液免疫和细胞免疫均受到损害且需长期接受糖皮质激素治疗,机体内的炎症症状和体征均不明显,病原菌及感染灶也难以明确,不仅不利于早期发现感染,还会延误肿瘤治疗,增加预后不良风险^[11]。

目前,感染诊断的实验室检查包括病原菌培养、CRP 和 PCT 等,但其对早期感染诊断的特异度及灵敏度均不高^[12]。其中 CRP 常被作为经典的炎性指标反映细菌感染情况,其是机体在感染、炎

症和组织损伤后由细胞因子介导肝脏产生的急性时相蛋白,因而患者感染后CRP的变化滞后于细胞因子的改变且不能区分感染类别;而PCT在自身免疫性疾病、无细菌感染的系统性炎症等特殊情况下也会被监测到,导致假阳性结果的出现^[13]。近年来,基于宏基因组的二代测序已被证实在微生物感染诊断中具有重要作用,但该检查结果回报周期长,无法满足临床早期诊断的需求且其价格昂贵,临床应用受限^[14]。

相关研究指出在感染发生时,活化的单核-巨噬细胞系统会释放大量炎性细胞因子,主要包括Th1型细胞因子TNF- α 、IFN- γ 和IL-2以及Th2细胞因子IL-4、IL-10及IL-6等^[15]。国外研究发现,IL-6可用于诊断中性粒细胞缺乏伴发热患者感染且预测患者预后,比CRP的灵敏度和特异度更高^[16]。国内也有研究表明血清IL-6、IL-10等水平测定有助于儿童白血病患者化疗后粒细胞缺乏伴发热的早期诊断^[17]。炎性细胞因子还可作为危重感染监测指标,有研究表明IL-10水平在严重感染时明显升高,高水平的TNF- α 及IL-10提示患者预后不佳^[18]。另有研究表明COVID-19患者中IL-6、IL-10水平明显升高,细胞因子风暴所引起的免疫反应过度与不良预后密切相关^[19]。结合上述可知,Th1/Th2细胞因子谱已被临床证实在感染诊断中具有良好的应用价值,但上述研究的指标检测方法均采用ELISE方法测定单一的细胞因子水平,检测多个指标水平时的步骤繁琐且需较长时间,仍存在一定的不足。因此,如何快速有效、准确地鉴定MM患者感染病原菌是实验室检查的研究热点。

近年来,CBA检测技术因其可在一份标本中同时、快速、精确地测定多个细胞因子水平且具有极高的检测灵敏度和特异度等诸多优势在临床得到应用,且效果显著^[20]。CBA检测技术主要以流式细胞仪为检测基础,通过不同大小或携带不同荧光信号的微球为载体,同时定量测量标本中的多种细胞因子^[21]。CBA技术已开发用于检测Th1/Th2细胞因子谱,与传统ELISA检测方法比较具有相似的精确性,但仅需ELISA检测方法1/6的标本量,且CBA技术能在检测5h内即可得到结果,明显优于传统方法,更有利于感染的早期诊断和治疗^[22]。本研究结果发现,MM合并感染患者TNF- α 、IFN- γ 、IL-2、IL-4、IL-10及IL-6水平明显高于MM未感染患者,证实了MM合并感染患者Th1/Th2细胞因子谱存在异常变化,且通过ROC曲线结果显示,这些细胞因子均具有评估MM患者感染状态的价值,但以IL-6、IL-10的价值最为突出。此外,本研究还分析了Th1/Th2细胞因子谱评估MM合并感染患者不同感染类型的价值,以

观察其是否具有区分感染类型的明显优势,但经证实,虽然IL-6、IL-10、CRP和PCT在不同感染类型中呈不同水平的变化趋势,但未能发现IL-6、IL-10鉴别感染类型的性能优于传统指标。这一研究结果与胡珊博等^[23]研究结果相悖,血清IL-6、IL-10鉴别革兰阳性与革兰阴性脓毒症的价值优于CRP和PCT,分析原因可能与研究人群的差别等有关。

综上所述,CBA技术检测Th1/Th2细胞因子谱对于MM患者早期感染的快速诊断、严重程度评估有重要价值,且根据细胞因子谱的不同表达还有助于辅助鉴别G⁺菌和G⁻菌感染类型,可为MM患者感染的早期诊断、治疗选择及预后评估提供指导。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Goldschmidt H. Klinisches update-multiples myelom [J]. Der Radiol, 2022, 62(1): 3-11.
- [2] von Bergwelt-Baildon M, Theurich S. Multiples myelom: bessere prognose dank rechtzeitigem beginn effektiver therapien [J]. Dtsch Med Wochenschr, 2020, 145(12): 799.
- [3] Logue JM, Peres LC, Hashmi H, et al. Early cytopenias and infections after standard of care idecabtagene vicleucel in relapsed or refractory multiple myeloma [J]. Blood Adv, 2022, 6(24): 6109-6119.
- [4] Knoll BM, Ahmed J, Karass M, et al. Procalcitonin as a biomarker to differentiate bacterial infections from engraftment syndrome following autologous hematopoietic stem cell transplantation for multiple myeloma [J]. American J Hematol, 2019, 94(3): E74-E76.
- [5] 萧建华, 张海平. Th1/Th2细胞因子谱与PCT在急性白血病患者感染中的诊断价值 [J]. 中华医院感染学杂志, 2020, 30(10): 1564-1568.
- [6] 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.
- [7] 中华人民共和国卫生部. 医院感染诊断标准(试行) [J]. 中华医学杂志, 2001, 81(5): 314-320.
- [8] Bongoni AK, Lanz J, Rieben R, et al. Development of a bead-based multiplex assay for the simultaneous detection of porcine inflammation markers using xMAP technology [J]. Cytometry Pt A, 2013, 83A(7): 636-647.
- [9] Soekojo CY, Low JZ, Oh J, et al. Bacterial infection among patients with multiple myeloma treated with bortezomib-based induction therapy: real-world experience in an Asian cancer center [J]. Clin Lymphoma Myeloma Leuk, 2020, 20(4): e165-e170.
- [10] Bici A, Pianko MJ, Nachar VR. Incidence and risk factors for bacterial infection using bortezomib, lenalidomide, and dexamethasone (RVd) in newly diagnosed multiple myeloma [J]. Leuk Lymphoma, 2023, 64(2): 407-414.

- [11] Lim C, Sinha P, Harrison SJ, et al. Epidemiology and risks of infections in patients with multiple myeloma managed with new generation therapies[J]. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*, 2021, 21(7):444-450. e3.
- [12] 常鑫, 袁颖, 王明义. Th1/Th2 与 PCT 检测在感染性疾病诊断中的临床应用[J]. *中国微生态学杂志*, 2020, 32(4):477-480.
- [13] 申存存, 赵春慧, 邱净净, 等. 降钙素原、C 反应蛋白及白细胞参数对新生儿败血症病情诊断的临床意义[J]. *临床血液学杂志*, 2022, 35(4):256-259.
- [14] 马宇杰, 侯卫坤, 许珂, 等. 宏基因组学第二代测序技术在骨感染诊断中的应用及发展[J]. *国际外科学杂志*, 2022, 49(11):780-784.
- [15] 张慧秋, 刘丽, 刘玲, 等. 严重多发伤患者外周血 Th1/Th2 细胞因子水平变化及其对医院感染的预测价值分析[J]. *中国感染与化疗杂志*, 2022, 22(4):418-424.
- [16] van der Galiën HT, Loeffen EAH, Miedema KGE, et al. Predictive value of PCT and IL-6 for bacterial infection in children with cancer and febrile neutropenia [J]. *Support Care Cancer*, 2018, 26 (11): 3819-3826.
- [17] 杨李, 卢文婕, 张爱萍, 等. 白细胞 CD64 指数和白细胞介素-6 在儿童急性白血病化疗后中性粒细胞缺乏伴发热诊疗中作用[J]. *中华实用诊断与治疗杂志*, 2020, 34(12):1274-1277.
- [18] Guan JJ, Wang ZY, Liu XY, et al. IL-6 and IL-10 closely correlate with bacterial bloodstream infection [J]. *Iran J Immunol*, 2020, 17(3):185-203.
- [19] Li X, Xu S, Yu M, et al. Risk factors for severity and mortality in adult COVID-19 inpatients in Wuhan[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2020, 146(1):110-118.
- [20] 解晶, 王翔, 张国彬, 等. 基于流式微球技术检测 6 种细胞因子在斑秃患者外周血中的表达及临床意义研究[J]. *中国卫生检验杂志*, 2022, 32(6):706-709, 712.
- [21] 任会均, 马小涵, 彭若玉, 等. 血浆 Th1/Th2 细胞因子检测在血流感染诊断中的应用价值[J]. *郑州大学学报(医学版)*, 2021, 56(4):539-544.
- [22] 刘玉鑫, 韩迎香, 包爱玲, 等. 流式微球阵列法检测 Th1/Th2 细胞因子谱在细菌性血流感染中的临床应用[J]. *临床检验杂志*, 2022, 40(11):812-816.
- [23] 胡珊博, 杨婧, 于超平, 等. IL-6、IL-1 β 和 IL-10 在外周血的水平可作为早期鉴别革兰阳性与革兰阴性脓毒症的指标[J]. *细胞与分子免疫学杂志*, 2021, 37(6):532-537.

(收稿日期:2023-09-04)

(上接第 116 页)

- [7] 曹微微, 李碧娟, 李宁. 抗-I 引起配血不合的处理及治疗 38 例[J]. *中国输血杂志*, 2021, 34(1):36-39.
- [8] 杜娟, 张勇萍, 杨世明, 等. 抗 I 抗体引起 ABO 血型正反定型不符及原因分析[J]. *细胞与分子免疫学杂志*, 2018, 34(7):637-639.
- [9] 谢惠益, 周载鑫, 顾海慧, 等. 16 例冷凝集素造成的血型不合分析[J]. *中国输血杂志*, 2021, 34(1):40-43.
- [10] 苏蔓, 赵倩, 郭霞, 等. ABO 等位基因新变异引起正反定型不符 2 例[J]. *临床输血与检验*, 2021, 23(4):527-529.
- [11] 陈萍, 王渊元, 蔡晓红, 等. O 等位基因表达弱 A 抗原伴 c. 859G>T 新突变 1 例的分子学研究[J]. *临床血液学杂志*, 2023, 36(10):755-758.
- [12] 金新莉, 李丹, 刘湘巧, 等. 全自动血型仪判读无效结果的原因分析[J]. *临床血液学杂志*, 2018, 31(10):781-783.
- [13] Kronstein-Wiedemann R, Nowakowska P, Milanov P, et al. Regulation of ABO blood group antigen expression by miR-331-3p and miR-1908-5p during hematopoietic stem cell differentiation[J]. *Stem Cells*, 2020, 38(10):1348-1362.
- [14] 邵明, 汤平, 吕先萍, 等. ABO 血型基因启动子甲基化水平在成人白血病和骨髓增生异常综合征中的临床意义和预后分析[J]. *中华内科杂志*, 2018, 57(11):816-823.
- [15] 张勇萍, 杨琳, 杨世明, 等. 56 例不规则抗体引起 ABO 血型正反定型不相符的分析[J]. *细胞与分子免疫学杂志*, 2016, 32(2):250-252.
- [16] 邓俊, 黄蓉, 刘凤霞, 等. 自身抗体影响血型鉴定的处理方法及效果[J]. *中国输血杂志*, 2021, 34(8):818-820.
- [17] 朱婷文, 黄蓉, 刘凤霞, 等. 混合抗体型自身抗体干扰同种抗体鉴定研究[J]. *中国输血杂志*, 2021, 34(8):813-817.
- [18] 蔡雪娇, 陈碧乐, 谢作听, 等. ABO 血型不合的异基因造血干细胞移植骨髓空虚期血型的血清学特性研究[J]. *中国实验血液学杂志*, 2016, 24(1):221-224.
- [19] 余忠清, 程汉华, 陈凤花, 等. 异基因造血干细胞移植 ABO 转型特征与免疫相关性疾病的防治策略[J]. *中华临床医师杂志(电子版)*, 2013, 7(5):14-17.
- [20] Flegel WA, Chen Q, Castilho L, et al. Molecular immunohaematology round table discussions at the AABB Annual Meeting, Orlando 2016 [J]. *Blood Transfus*, 2018, 16(5):447-456.
- [21] 马晓莉, 刘丹, 金新莉, 等. 42 例疑难 ABO 血型的血清学与基因分型[J]. *中国输血杂志*, 2020, 33(12):1245-1247.

(收稿日期:2023-08-01 修回日期:2024-01-03)