

【DOI】 10.3969 / j. issn. 1671-6450. 2023. 12. 014

论著 • 临床

血清 CST6、IL-17A 与多发性骨髓瘤骨病病情严重程度及预后的关系

赵思捷, 李森静, 陈羽玲, 贺扬欣, 王晓宁



基金项目: 陕西省重点研发计划项目(2020SF-176)

作者单位: 710061 西安, 西安交通大学第一附属医院血液内科

通信作者: 王晓宁, E-mail: wangxn99@163.com

【摘要】 目的 研究多发性骨髓瘤骨病(MMBD)患者血清半胱氨酸蛋白酶抑制剂6(CST6)、白介素17A(IL-17A)水平及与MMBD病情严重程度和预后的关系。方法 选取2019年2月—2020年1月西安交通大学第一附属医院血液内科诊治MMBD患者80例为MMBD组,以同期诊治的无骨病的多发性骨髓瘤患者50例为对照组。酶联免疫吸附实验检测血清CST6、IL-17A水平;相关性采用Spearman秩相关分析;受试者工作特征曲线分析血清CST6、IL-17A对MMBD预后的评估价值;多因素Cox回归分析影响MMBD患者预后的因素;Kaplan-Meier生存分析血清CST6、IL-17A水平对MMBD患者预后的影响。结果 与对照组比较,MMBD组患者血清CST6水平降低,血清IL-17A水平升高($t/P=39.798 / <0.001, 18.241 / <0.001$)。血清CST6与MMBD骨病分级呈显著负相关,血清IL-17A与MMBD骨病分级呈显著正相关($r/P=-0.721 / <0.001, 0.664 / <0.001$);血清CST6、IL-17A及二者联合对MMBD患者预后评估的曲线下面积(AUC)分别为0.812、0.888、0.931,二者联合对MMBD患者预后评估的AUC大于二者单项检测($Z/P=5.147 / <0.001, 4.784 / <0.001$);CST6低表达亚组3年累积生存率低于CST6高表达亚组($\chi^2=7.933, P=0.005$),IL-17A高表达亚组3年累积生存率低于IL-17A低表达亚组($\chi^2=22.802, P<0.001$);ISS分期Ⅲ期、骨病分级4级、血清IL-17A高是影响MMBD患者预后的独立危险因素,血清CST6高是影响MMBD患者预后的独立保护因素[OR(95%CI)=1.594(1.252~2.028), 1.589(1.258~2.006), 1.451(1.120~1.879), 0.703(0.537~0.919)]。结论 MMBD患者血清CST6降低,IL-17A水平升高,两者与MMBD患者病情严重程度有关,是影响MMBD患者预后的独立因素。

【关键词】 多发性骨髓瘤骨病;半胱氨酸蛋白酶抑制剂6;白介素17A;病情严重程度;预后

【中图分类号】 R733.3

【文献标识码】 A

The relationship between serum CST6, IL-17A and the severity and prognosis of multiple myeloma bone disease

Zhao Sijie, Li Miaojing, Chen Yuling, He Yangxin, Wang Xiaoning. Department of Hematology, First Affiliated Hospital of Xi'an Jiaotong University, Shaanxi Province, Xi'an 710061, China

Corresponding author: Wang Xiaoning, E-mail: wangxn99@163.com

Funding program: Shaanxi Provincial Key Research and Development Project (2020SF-176)

【Abstract】 Objective To study the serum levels of cysteine protease inhibitor 6 (CST6) and interleukin-17A (IL-17A) in patients with multiple myeloma bone disease (MMBD) and their relationship with the severity and prognosis of MMBD. **Methods** Eighty patients with MMBD diagnosed and treated in the Hematology Department of the First Affiliated Hospital of Xi'an Jiaotong University from February 2019 to January 2020 were selected as the MMBD group, and 50 patients with multiple myeloma without bone disease diagnosed and treated during the same period were selected as the control group. Enzyme linked immunosorbent assay was used to detect serum levels of CST6 and IL-17A; The correlation was analyzed using Spearman rank correlation analysis; The evaluation value of serum CST6 and IL-17A on the prognosis of MMBD by analyzing the working characteristic curve of subjects; Multivariate Cox regression analysis of factors affecting the prognosis of MMBD patients; Kaplan Meier survival analysis of the impact of serum CST6 and IL-17A levels on the prognosis of MMBD patients. **Results** Compared with the control group, the serum CST6 level in the MMBD group decreased and the serum IL-17A level increased significantly ($t/P=39.798 / <0.001, 18.241 / <0.001$). Serum CST6 was significantly negatively correlated with MMBD bone disease grading, while serum IL-17A was significantly positively correlated with MMBD bone disease grading ($r/P=-0.721 / <0.001, 0.664 / <0.001$); The area under the curve (AUC) of serum CST6, IL-17A, and

their combination for evaluating the prognosis of MMBP patients were 0.812, 0.888, and 0.931, respectively. The combination of the two had the highest AUC for evaluating the prognosis of MMBP patients ($Z/P=5.147/<0.001, 4.784/<0.001$); The 3-year cumulative survival rate of the CST6 low expression subgroup is lower than that of the CST6 high expression subgroup ($\chi^2=7.933, P=0.005$), the 3-year cumulative survival rate of the IL-17A high expression subgroup was lower than that of the IL-17A low expression subgroup ($\chi^2=22.802, P<0.001$); ISS stage III, bone disease grade 4, and high serum IL-17A are independent risk factors affecting the prognosis of MMBD patients. High serum CST6 is an independent protective factor affecting the prognosis of MMBD patients [$OR(95\%CI)=1.594(1.252-2.028), 1.589(1.258-2.006), 1.451(1.120-1.879), 0.703(0.537-0.919)$]. **Conclusion** The decrease of serum CST6 and the increase of IL-17A levels in MMBD patients are independent factors affecting the prognosis of MMBD patients, which are related to the severity of their condition.

【Key words】 Multiple myeloma osteopathy; Cysteine protease inhibitor 6; Interleukin-17A; The severity of the condition; Prognosis

多发性骨髓瘤(multiple myeloma, MM)是血液系统常见的恶性肿瘤^[1]。MM细胞能分泌一系列细胞因子等产物,引起全身多器官系统的损害,以骨损害最为常见,又称为多发性骨髓瘤骨病(MM bone disease, MMBD)^[2]。MMBD表现为骨质疏松、溶骨性病变及病理性骨折等,严重影响患者生活质量及预后^[3]。半胱氨酸蛋白酶抑制剂6(cystatin E/M, CST6)属于胱抑素超家族成员,具有半胱氨酸蛋白酶抑制活性,在黑色素瘤、宫颈癌等恶性肿瘤中发挥肿瘤抑制作用^[4]。近年来发现, CST6能够抑制破骨细胞功能和分化,是 MMBD潜在的血清标志物^[5]。白介素 17A(interleukin-17A, IL-17A)主要由 T 辅助细胞 17(T helper 17, Th17)分泌,参与病原体感染及自身免疫性疾病等病理生理过程^[6]。研究表明, IL-17A 能够抑制机体免疫功能,促进 MM 细胞增殖,加重 MM 患者骨破坏^[7]。目前 MMBD 患者血清 CST6、IL-17A 水平及临床意义尚不清楚。本研究通过检测 MMBD 患者血清 CST6、IL-17A 水平,分析两者与 MMBD 病情严重程度及预后的关系,报道如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料 选取 2019 年 2 月—2020 年 1 月西安交通大学第一附属医院血液内科诊治 MMBD 患者 80 例为 MMBD 组,男 40 例,女 40 例,年龄 41~77(58.48±6.17)岁;体质量指数(23.18±2.23) kg/m²;免疫球蛋白分型: IgG 型 36 例, IgA 型 20 例, IgD 型 5 例,轻链型 19 例;根据 MM 国际分期体系(International Staging System, ISS)标准: I 期 22 例, II 期 33 例, III 期 25 例^[8];骨转移部位: 脊柱 45 例,肋骨 23 例,其他 12 例;溶骨性病变≥2 个者 44 例;骨病类型: 骨质疏松 17 例,溶骨性破坏 35 例,病理性骨折 21 例,其他 7 例。以同期诊治的无骨病的 MM 患者 50 例为对照组,男 26 例,女 24 例,年龄 40~78(58.67±6.26)岁;体质量指数(23.24±2.17) kg/m²;免疫球蛋白分型: IgG 型

20 例, IgA 型 14 例, IgD 型 4 例,轻链型 12 例; ISS 分期: I 期 13 例, II 期 17 例, III 期 20 例。2 组在性别、年龄、体质量指数、免疫球蛋白分型及 ISS 分期之间比较,差异无统计学意义(P 均>0.05)。本研究经医院伦理委员会审核通过(XJTU1AF2023LSK-2020-432),患者及家属知情同意并签署知情同意书。

1.2 病例选择标准 (1) 纳入标准: ①MM 诊断符合《中国多发性骨髓瘤诊治指南(2015 年修订)》标准^[9]; ②MMBD 的诊断符合《多发性骨髓瘤骨病诊治指南》标准^[10]; ③初次诊治; ④临床及随访资料完整。(2) 排除标准: ①伴有其他器官恶性肿瘤; ②合并严重心、肺等脏器功能障碍; ③合并骨关节炎、强直性脊柱炎及创伤性骨折; ④近 1 个月有激素、双磷酸盐等治疗史。

1.3 观测指标与方法

1.3.1 血清 CST6、IL-17A 水平检测: 患者入院后次日清晨治疗前采集空腹肘静脉血 5 ml,离心留取上层血清。采用酶联免疫吸附实验检测血清 CST6、IL-17A 水平。人 CST6 试剂盒购自上海科雷生物科技有限公司,货号 E3893;人 IL-17A 试剂盒购自上海江莱生物科技有限公司,货号 JL19256。试验步骤按照试剂盒说明书进行。

1.3.2 MMBD 严重程度分级: 结合 CT、MR 或 PET-CT 等影像学检查,参考《多发性骨髓瘤骨病诊治指南》^[9],对 MMBD 患者进行分级。1 级: 严重的弥漫性骨质疏松; 2 级: 1 个解剖学部位的 1 个或多个溶骨性损害; 3 级: 多个解剖学部位的多个溶骨性损害; 4 级: 严重溶骨性损害并发病理性骨折。

1.3.3 随访情况: 所有患者出院后开始随访,每 3~6 个月随访 1 次,采用门诊复查及电话方式进行随访,主要记录患者生存情况及生存时间,随访截止至 2023 年 2 月 1 日。随访终点为患者死亡或随访时间结束。根据随访结束时患者生存情况,将患者分为生存亚组

($n = 55$) 和死亡亚组($n = 25$)。

1.4 统计学方法 采用 SPSS 26.0 软件处理数据。符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,2 组间比较采用独立样本 t 检验;计数资料以频数或率(%)表示,组间比较采用 χ^2 检验;Spearman 秩相关分析血清 CST6、IL-17A 与 MMBD 骨病分级的相关性;受试者工作特征曲线(ROC)分析血清 CST6、IL-17A 对 MMBD 患者预后的评估价值;多因素 Cox 回归分析影响 MMBD 患者预后的因素;绘制 Kaplan-Meier 曲线,采用 Log-rank 检验比较血清 CST6、IL-17A 对 MMBD 患者预后的影响。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 2 组血清 CST6、IL-17A 水平比较 MMBD 组患者血清 CST6 水平为(2.11 ± 0.27) $\mu\text{g/L}$,低于对照组的(8.25 ± 1.34) $\mu\text{g/L}$ ($t = 39.798, P < 0.001$)。血清 IL-17A 水平为(25.12 ± 4.27) ng/L ,高于对照组的(12.30 ± 3.21) ng/L ($t = 18.241, P < 0.001$)。

2.2 血清 CST6、IL-17A 与 MMBD 骨病分级的相关性 Spearman 秩相关分析结果显示,血清 CST6 与 MMBD 骨病分级呈显著负相关($r = -0.721, P < 0.001$);血清 IL-17A 与 MMBD 骨病分级呈显著正相关($r = 0.664, P < 0.001$)。

2.3 不同预后 MMBD 患者临床病理特征比较 死亡亚组 ISS 分期 III 期、MMBD 骨病分级 4 级、病理性骨折比例及血清 IL-17A 水平高于生存亚组,而血清 CST6 水平低于生存亚组,差异均有统计学意义($P < 0.05$);2 亚组其余资料比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),见表 1。

2.4 血清 CST6、IL-17A 对 MMBD 患者预后评估价值分析 绘制血清 CST6、IL-17A 对 MMBD 患者预后评估价值 ROC 曲线,并计算曲线下面积(AUC),结果显示:血清 CST6、IL-17A 及二者联合对 MMBD 患者预后评估的 AUC 分别为 0.812、0.888、0.931,以二者联合的 AUC 最大($Z/P = 5.147 / < 0.001, 4.784 / < 0.001$),见表 2、图 1。

2.5 影响 MMBD 患者预后的多因素 Cox 回归分析 以 MMBD 患者预后为因变量(赋值:1 = 死亡,0 = 生存, $t =$ 时间),将表 1 中差异具有统计学意义的因素($P < 0.05$)为自变量,进行多因素 Cox 回归分析,结果显示:ISS 分期 III 期,骨病分级 4 级,血清 IL-17A 高是影响 MMBD 患者预后的独立危险因素,血清 CST6 高是影响 MMBD 患者预后的独立保护因素($P < 0.01$),见表 3。

表 1 2 亚组 MMBD 患者临床病理特征比较

Tab. 1 Comparison of clinical and pathological characteristics of MMBD patients in subgroups 1 and 2

项 目	生存亚组 ($n = 55$)	死亡亚组 ($n = 25$)	t/χ^2 值	P 值
性别(男/女)	28/27	12/13	0.058	0.809
年龄($\bar{x} \pm s$, 岁)	58.11 ± 6.03	59.27 ± 6.21	0.790	0.432
BMI($\bar{x} \pm s$, kg/m^2)	23.27 ± 2.25	22.99 ± 2.06	0.529	0.598
免疫球蛋白分型 [例(%)]	IgG 型 23(41.83) IgA 型 15(27.27) IgD 型 3(5.45) 轻链型 14(25.45)	13(52.00) 5(20.00) 2(8.00) 5(20.00)	1.153	0.764
ISS 分期 [例(%)]	I 期 17(30.91) II 期 26(47.27) III 期 12(21.82)	5(20.00) 7(28.00) 13(52.00)	7.302	0.026
MMBD 骨病分级 [例(%)]	1 级 14(25.45) 2 级 15(27.28) 3 级 14(25.45) 4 级 12(21.82)	2(8.00) 3(12.00) 7(28.00) 13(52.00)	9.452	0.024
骨转移部位 [例(%)]	脊柱 30(54.55) 肋骨 16(29.09) 其他 9(16.36)	15(60.00) 7(28.00) 3(12.00)	0.316	0.854
溶骨性病变更 ≥ 2 个 [例(%)]	26(57.78)	18(72.00)	1.392	0.238
骨病类型 [例(%)]	骨质疏松 14(25.45) 溶骨性破坏 28(50.91) 病理性骨折 8(14.55) 其他 5(9.09)	3(12.00) 7(28.00) 13(52.00) 2(8.00)	12.735	0.005
血肌酐($\bar{x} \pm s$, $\mu\text{mol/L}$)	69.24 ± 14.28	71.35 ± 15.44	0.597	0.552
血尿素氮($\bar{x} \pm s$, mmol/L)	3.82 ± 0.54	3.90 ± 0.58	0.600	0.550
CST6($\bar{x} \pm s$, $\mu\text{g/L}$)	2.55 ± 0.31	1.15 ± 0.22	20.340	<0.001
IL-17A($\bar{x} \pm s$, ng/L)	22.46 ± 4.11	30.97 ± 4.58	8.282	<0.001

表 2 血清 CST6、IL-17A 对 MMBD 患者预后评估的预测效能
Tab. 2 Predictive efficacy of serum CST6 and IL-17A in prognosis evaluation of MMBD patients

指 标	截断值	AUC	95% CI	敏感度	特异度	约登指数
CST6	<1.71 $\mu\text{g/L}$	0.812	0.774 ~ 0.849	0.762	0.701	0.463
IL-17A	>26.14 ng/L	0.888	0.840 ~ 0.927	0.814	0.807	0.621
二者联合		0.931	0.891 ~ 0.969	0.957	0.691	0.648

2.6 血清 CST6、IL-17A 水平与 MMBD 患者生存预后的关系 MMBD 患者 80 例随访中死亡 25 例,失访 3 例。分别以 ROC 曲线中血清 CST6、IL-17A 对预后评估的最佳截断值 1.71 $\mu\text{g/L}$ 、26.14 ng/L 为界,将 MMBD 患者分为 CST6 高表达亚组($n = 39$)和低表达亚组($n = 41$),IL-17A 高表达亚组($n = 38$)和低表达亚组($n = 42$)。CST6 高、低表达亚组 MMBD 患者的 3 年生存率分别为 84.62% (33/39)、53.66% (22/41),Kaplan-Meier 曲线显示,CST6 低表达亚组 3 年累积生存率低于 CST6 高表达亚组($\text{Log-rank } \chi^2 = 7.933, P = 0.005$)。IL-17A 高、低表达亚组 MMBD 患者的 3 年生

存率分别为 44.74% (17/38)、90.48% (38/42)，Kaplan-Meier 曲线显示，IL-17A 高表达亚组 3 年累积生存率低于 IL-17A 低表达亚组 (Log-rank $\chi^2 = 22.802, P < 0.001$)，见图 2。

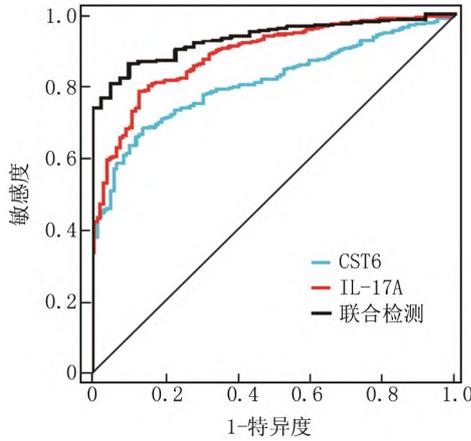


图 1 ROC 分析血清 CST6、IL-17A 对 MMBD 预后的预测效能
Fig. 1 ROC analysis of serum CST6 and IL-17A in predicting the prognosis of MMBD

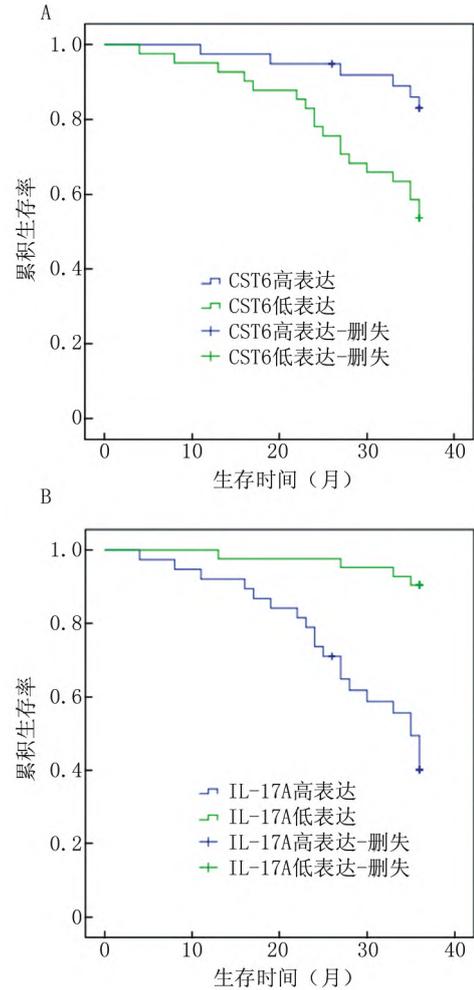
表 3 影响 MMBD 患者预后不良的多因素 Logistic 回归分析
Tab. 3 Multivariate logistic regression analysis of poor prognosis in MMBD patients

因素	β 值	SE 值	Wald 值	P 值	OR 值	95% CI
ISS 分期 III 期	0.466	0.123	14.354	<0.001	1.594	1.252 ~ 2.028
骨病分级 4 级	0.463	0.119	15.666	<0.001	1.589	1.258 ~ 2.006
病理性骨折	0.278	0.179	2.412	0.245	1.320	0.930 ~ 1.875
IL-17A 高	0.372	0.132	7.942	<0.001	1.451	1.120 ~ 1.879
CST6 高	-0.353	0.137	6.639	<0.001	0.703	0.537 ~ 0.919

3 讨论

MMBD 是 MM 的严重并发症，患者表现为骨痛、广泛骨质疏松及病理性骨折等，严重影响 MM 患者生存质量及预后。MM 发生时，骨髓成骨细胞及其信号传导通路的抑制、破骨细胞及其分化相关信号通路活性增加，引起骨吸收和骨形成平衡的失调，导致 MMBD 的发生^[11]。目前 MMBD 的诊断主要依赖影像学检查，但影像学检查具有滞后性，确诊时疾病往往处于进展期或终末期，患者临床预后较差^[2]。深入研究 MMBD 疾病机制，寻找能够评估 MMBD 疾病严重程度及预后的血清标志物，对于 MMBD 疾病诊治及预防，具有重要的临床意义。

CST6 属于 2 型胱抑素家族成员，由 149 个氨基酸组成，结构上含有 28 个残基的信号肽，其作为半胱氨酸蛋白酶的胞外多肽抑制剂，能够抑制组织蛋白酶 B、



注：A. CST6 高表达和低表达亚组 MMBD 患者生存曲线；B. IL-17A 高表达和低表达亚组 MMBD 患者生存曲线。

图 2 Kaplan-Meier 曲线分析不同血清 CST6、IL-17A 表达 MMBD 患者生存预后的差异

Fig. 2 Kaplan Meier Curve Analysis of the Differences in Survival Prognosis of MMBD Patients with Different Serum CST6 and IL-17A Expressions

组织蛋白酶 L 等蛋白酶活性^[12]。近年来发现，乳腺癌等恶性肿瘤中 CST6 表达显著下调，其表达下调促进肿瘤侵袭和骨转移的发生^[13]。本研究中，MMBD 患者血清 CST6 水平降低，与既往学者在 CD138 阳性 MM 骨髓瘤细胞中应用二代测序检测的 CST6 mRNA 表达下调的结果一致^[5]。MMBD 患者血清 CST6 水平降低可能与表观遗传学调控异常有关。有研究发现，CST6 基因启动子区的高甲基化状态导致乳腺癌中 CST6 表达显著降低，而应用 5-氮杂-2'-脱氧胞苷去甲基化后，肿瘤细胞中 CST6 表达显著增加^[4]。本研究中，血清 CST6 与 MMBD 骨病分级呈负相关，提示 CST6 的表达下调参与 MMBD 的疾病进展。有研究发现，MM 中

CST6 能够抑制组织蛋白酶 K 切割鞘氨醇激酶 1, 抑制经典和非经典的核因子 κ B 通路激活, 抑制破骨细胞的分化成熟, 而 CST6 表达下调促进破骨细胞的增殖, 导致 MMBD 的发生^[5]。尚有研究报道, CST6 的表达下调能够激活组织蛋白酶 L, 促进破骨细胞前体的去极化, 激活破骨细胞, 促进骨小梁吸收及骨重塑过程^[14]。本研究中, CST6 低表达 MMBD 患者预后较差, 提示血清 CST6 水平有助于评估 MMBD 患者的预后。笔者分析, 一方面是 CST6 低表达的 MM 肿瘤细胞恶性程度较高, 肿瘤细胞的侵袭转移能力较强, 对化疗药物治疗敏感性较差, 导致 MMBD 患者不良预后。有研究表明, CST6 的表达下调能够激活 T 盒家族致癌转录因子 2 的表达, 促进乳腺癌等肿瘤细胞的增殖、侵袭、肿瘤血管生成及化疗耐药性的形成, 导致患者不良预后^[4]。另一方面, CST6 的表达降低加重 MMBD 患者骨病的病情严重程度, 导致患者不良预后。有学者在体外细胞实验中发现, 过表达 CST6 能够明显抑制破骨细胞的分化和骨吸收过程, 在 MM 小鼠模型中进一步证实, 应用重组 CST6 治疗 MM 小鼠, 能够显著抑制实验动物 MMBD 的发生^[13]。因此, CST6 表达降低参与 MMBD 疾病的发生发展, 是新的 MMBD 预后评估的血清标志物。

IL-17A 是 IL-17 受体家族的成员, 参与宿主防御、细胞运输、免疫调节和组织修复等过程, 在感染性疾病、炎性反应、自身免疫性疾病及癌症中发挥调控作用^[15]。近年来发现, IL-17A 基因的 rs2275913 位点的遗传多态性与 MM 患者骨病严重程度有关^[7], 提示 IL-17A 是潜在的 MMBD 血清标志物。本研究中, MMBD 患者血清 IL-17A 水平升高, 与既往研究报道一致^[16]。MMBD 患者血清 IL-17A 水平升高与骨髓微环境中 CD4⁺T 亚群 Th17 细胞活化有关。研究表明, MM 肿瘤细胞和肿瘤相关成纤维细胞产生促炎细胞因子环境, 促进肿瘤微环境中 Th17 细胞的募集、活化和增殖, 导致 IL-17A 水平增加^[17]。本研究中, 血清 IL-17A 水平与 MMBD 病情严重程度有关。分析其原因, IL-17A 能够刺激 MM 中的未成熟树突状细胞, 上调活化 T 细胞核因子 1 的表达, 促进未成熟树突状细胞的破骨细胞样分化, 导致溶解性骨损伤, 加重 MMBD 病情程度^[18]。另外, IL-17A 能够通过上调 NOD 样受体热蛋白结构域相关蛋白 3, 诱导成骨细胞焦亡的发生, 抑制成骨细胞增殖, 而成骨细胞的焦亡能够释放白介素 α 3 和核因子 κ B 受体活化子配体, 破坏骨代谢过程^[19]。本研究中, IL-17A 高表达 MMBD 患者预后较差, 多因素分析提示 IL-17A 高表达是影响 MMBD 患者不良预

后的独立危险因素, 表明检测血清 IL-17A 水平对 MMBD 患者的预后具有预测作用。分析其原因, 一方面是 IL-17A 水平升高能够结合 MM 肿瘤细胞表面的相应受体, 激活核因子 κ B 信号通路, 促进 MM 肿瘤细胞的恶性增殖, 导致 MMBD 患者不良预后^[7]。另一方面, IL-17A 水平升高提示 MMBD 患者中 Th17 细胞的过度活化, Th17 细胞能够激活骨髓微环境中 T 淋巴细胞, 促进破骨细胞的生成及骨破坏, 加重 MMBD 骨病严重程度, 导致患者不良预后^[20]。

综上所述, MMBD 患者血清 CST6 水平降低, IL-17A 水平升高, 两者与 MMBD 患者病情严重程度有关, 均参与 MMBD 疾病进展。ISS 分期、骨病分级、血清 IL-17A 是影响 MMBD 患者预后的独立危险因素, 血清 CST6 是影响 MMBD 患者预后的独立保护因素。通过检测血清 CST6 和 IL-17A 水平, 有助于临床医生评估 MMBD 病情程度及预后评估。本研究也存在不足之处, 本研究为单中心回顾性研究, 样本量有限, 有待今后设计前瞻性多中心大样本临床试验进一步研究。

利益冲突: 所有作者声明无利益冲突

作者贡献声明

赵思捷: 设计研究方案, 实施研究过程, 论文撰写; 李森静: 提出研究思路, 论文审核; 陈羽玲: 实施研究过程, 资料搜集整理, 论文修改; 贺扬欣: 进行统计学分析, 论文修改; 王晓宁: 论文撰写

参考文献

- [1] Cowan AJ, Green DJ, Kwok M, et al. Diagnosis and management of multiple myeloma: A review [J]. JAMA, 2022, 327(5): 464-477. DOI: 10.1001/jama.2022.0003.
- [2] Terpos E, Zamagni E, Lentzsch S, et al. Treatment of multiple myeloma-related bone disease: Recommendations from the Bone Working Group of the International Myeloma Working Group [J]. Lancet Oncol, 2021, 22(3): 119-130. DOI: 10.1016/S1470-2045(20)30559-3.
- [3] Diaz-delCastillo M, Chantry AD, Lawson MA, et al. Multiple myeloma—A painful disease of the bone marrow [J]. Semin Cell Dev Biol, 2021, 112(4): 49-58. DOI: 10.1016/j.semedb.2020.10.006.
- [4] Lalmanach G, Kasabova-Arjomand M, Lecaille F, et al. Cystatin M/E (Cystatin 6): A janus-faced cysteine protease inhibitor with both tumor-suppressing and tumor-promoting functions [J]. Cancers (Basel), 2021, 13(8): 1877-1982. DOI: 10.3390/cancers13081877.
- [5] Gai D, Chen JR, Stewart JP, et al. CST6 suppresses osteolytic bone disease in multiple myeloma by blocking osteoclast differentiation [J]. J Clin Invest, 2022, 132(18): 1595-1603. DOI: 10.1172/JCI159527.
- [6] Tang M, Lu L, Yu X. Interleukin-17A interweaves the skeletal and immune systems [J]. Front Immunol, 2020, 11(5): 6250-6258. DOI: 10.3389/fimmu.2020.625034.

- [7] Kasamatsu T, Kimoto M, Takahashi N, et al. IL-17A and IL23R gene polymorphisms affect the clinical features and prognosis of patients with multiple myeloma [J]. *Hematol Oncol*, 2018, 36(1): 196-201. DOI: 10. 1002/hon. 2469.
- [8] Palumbo A, Avet-Loiseau H, Oliva S, et al. Revised international staging system for multiple myeloma: A report from international myeloma working group [J]. *J Clin Oncol*, 2015, 33(26): 2863-2869. DOI: 10. 1200/JCO. 2015. 61. 2267.
- [9] 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 (2015 年修订) [J]. *中华内科杂志*, 2015, 54(12): 1066-1070. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 0578-1426. 2015. 12. 020. Hematologists Branch of the Chinese Medical Doctor Association, Hematology Branch of the Chinese Medical Association, Multiple myeloma Professional Committee of the Chinese Medical Doctor Association. Chinese guidelines for the diagnosis and treatment of multiple myeloma (revised in 2015) [J]. *Chinese Journal of Internal Medicine*, 2015, 54(12): 1066-1070. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 0578-1426. 2015. 12. 020.
- [10] 中华医学会血液学分会. 多发性骨髓瘤骨病诊治指南 [J]. *中华血液学杂志*, 2011, 32(10): 721-723. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 0253-2727. 2011. 10. 023. CMA, Chinese Medical Association. Hematology branch of Chinese medical association guidelines for diagnosis and treatment of osteopathy in multiple myeloma [J]. *Chinese Journal of Hematology*, 2011, 32(10): 721-723. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 0253-2727. 2011. 10. 023.
- [11] Bernstein ZS, Kim EB, Raje N. Bone disease in multiple Myeloma: Biologic and clinical implications [J]. *Cells*, 2022, 11(15): 2308-2313. DOI: 10. 3390/cells11152308.
- [12] Xu D, Ding S, Cao M, et al. A Pan-Cancer analysis of Cystatin E/M reveals its dual functional effects and positive regulation of epithelial cell in human tumors [J]. *Front Genet*, 2021, 12(8): 7332-7341. DOI: 10. 3389/fgene. 2021. 733211.
- [13] Li X, Liang Y, Lian C, et al. CST6 protein and peptides inhibit breast cancer bone metastasis by suppressing CTSS activity and osteoclastogenesis [J]. *Theranostics*, 2021, 11(20): 9821-9832. DOI: 10. 7150/thno. 62187.
- [14] Eckl KM, Gruber R, Brennan L, et al. Cystatin M/E variant causes autosomal dominant keratosis follicularis spinulosa decalvans by dysregulating Cathepsins L and V [J]. *Front Genet*, 2021, 12(6): 6899-6906. DOI: 10. 3389/fgene. 2021. 689940.
- [15] Mills K. IL-17 and IL-17-producing cells in protection versus pathology [J]. *Nat Rev Immunol*, 2023, 23(1): 38-54. DOI: 10. 1038/s41577-022-00746-9.
- [16] Dong M, Zhang J, Chen Q, et al. High serum IL-17A is associated with bone destruction in newly diagnosed multiple myeloma patients [J]. *Front Oncol*, 2022, 12(5): 9366-9373. DOI: 10. 3389/fonc. 2022. 936670.
- [17] Wang S, Ma Y, Wang X, et al. IL-17A increases multiple myeloma cell viability by positively regulating SYK expression [J]. *Transl Oncol*, 2019, 12(8): 1086-1091. DOI: 10. 1016/j. tranon. 2019. 04. 023.
- [18] Lopes R, Caetano J, Ferreira B, et al. The Immune microenvironment in multiple myeloma: Friend or foe [J]. *Cancers (Basel)*, 2021, 13(4): 625-634. DOI: 10. 3390/cancers13040625.
- [19] Lei L, Sun J, Han J, et al. Interleukin-17 induces pyroptosis in osteoblasts through the NLRP3 inflammasome pathway in vitro [J]. *Int Immunopharmacol*, 2021, 96(5): 1077-1081. DOI: 10. 1016/j. intimp. 2021. 107781.
- [20] Loncar SR, Halcrow SE, Swales D. Osteoimmunology: The effect of autoimmunity on fracture healing and skeletal analysis [J]. *Forensic Sci Int Synerg*, 2023, 6(6): 1003-1010. DOI: 10. 1016/j. fsisyn. 2023. 100326.

(收稿日期: 2023 - 07 - 18)

(上接 1301 页)

- [22] Zhang X, Cui L, Chen B, et al. Effect of chromium supplementation on hs-CRP, TNF- α and IL-6 as risk factor for cardiovascular diseases: A meta-analysis of randomized-controlled trials [J]. *Complement Ther Clin Pract*, 2021, 42(2): 101291-101299. DOI: 10. 1016/j. ctep. 2020. 101291.
- [23] 张盛, 雷莉, 韩林, 等. 不同血液净化方式对慢性肾功能衰竭患者树突状细胞和血小板活化标志物表达的影响 [J]. *疑难病杂志*, 2022, 21(2): 172-177. DOI: 10. 3969/j. issn. 1671-6450. 2022. 02. 013.
- [24] Lim KY, Shukeri WFW, Hassan WMNW, et al. The combined use of interleukin-6 with serum albumin for mortality prediction in critically ill elderly patients: The interleukin-6-to-albumin ratio [J]. *Indian J Crit Care Med*, 2022, 26(10): 1126-1130. DOI: 10. 5005/jp-journals-10071-24324.
- [26] 黄微, 蒙迪, 倪向荣, 等. 维持性血液透析患者新发心房颤动的危险因素分析 [J]. *中国医药*, 2021, 16(7): 1004-1007. DOI: 10. 3760/j. issn. 1673-4777. 2021. 07. 011.
- [26] 周青, 吴校林, 润琦. hs-CRP/Alb 对急性 STEMI 急诊 PCI 术后发生主要不良心血管事件的预测价值 [J]. *山东医药*, 2020, 60(7): 21-25. DOI: 10. 3969/j. issn. 1002-266X. 2020. 07. 005.
- [27] 张瑶, 周芸. 我国终末期肾病患者透析治疗的现状 [J]. *中国医药*, 2021, 16(8): 1273-1276. DOI: 10. 3760/j. issn. 1673-4777. 2021. 08. 035.
- [28] 汪妮, 熊浪, 周波, 等. 延续性护理对糖尿病肾病透析患者生活质量及心理状况的影响 [J]. *中国临床新医学*, 2022, 15(11): 1088-1091. DOI: 10. 3969/j. issn. 1674-3806. 2022. 11. 19.
- [29] 陈静, 陈奕鸣, 杨晶, 等. 维持性血液透析患者血浆正五聚蛋白的变化与心血管事件危险因素的相关性 [J]. *中国血液净化*, 2020, 19(3): 183-186. DOI: 10. 3969/j. issn. 1671-4091. 2020. 03. 010.

(收稿日期: 2023 - 04 - 20)