

论著·临床研究

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2021.02.021

网络首发 [https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.r.20210118.1410.024.html\(2021-01-18\)](https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.r.20210118.1410.024.html(2021-01-18))IL-37、VEGF、LDH 和 β_2 -MG 在多发性骨髓瘤中的表达及其临床意义*

费晓莉,陶黎,熊梅,何东,林娟,侯铮

(成都市第一人民医院血液内科 610000)

[摘要] **目的** 探讨多发性骨髓瘤(MM)患者血清白细胞介素-37(IL-37)、血管内皮生长因子(VEGF)、乳酸脱氢酶(LDH)和 β_2 微球蛋白(β_2 -MG)水平变化及其临床意义。**方法** 选取 2015 年 1 月至 2019 年 7 月该院收治的初诊 MM 患者 62 例(MM 组)和健康体检者 28 例(对照组),采用 ELISA 法检测血清 IL-37、VEGF 水平,免疫比浊法测定血清 LDH、 β_2 -MG 水平,比较两组及国际分期体系(ISS)不同分期、不同疗效 MM 患者各指标水平,分析血清 IL-37 和 β_2 -MG 的相关性。**结果** MM 组患者血清 IL-37 水平明显低于对照组,VEGF、LDH、 β_2 -MG 水平明显高于对照组($P < 0.05$);不同 ISS 分期 MM 患者血清 IL-37、VEGF、LDH、 β_2 -MG 水平存在明显差异($P < 0.05$),且 III 期 MM 患者 IL-37 水平低于 I 期和 II 期患者,VEGF、LDH、 β_2 -MG 水平高于 I、II 期患者($P < 0.05$);与化疗前比较,化疗后 MM 患者血清 IL-37 水平升高,VEGF、LDH、 β_2 -MG 水平降低($P < 0.05$);化疗后评估疗效,完全缓解 MM 患者血清 IL-37 水平高于部分缓解(PR)、疾病进展(PD)患者,而 VEGF、LDH、 β_2 -MG 水平低于 PR、PD 患者($P < 0.05$);MM 患者血清 IL-37 与 β_2 -MG 水平呈负相关($R^2 = 0.737, P < 0.05$)。**结论** MM 患者血清 IL-37、VEGF、LDH 和 β_2 -MG 水平变化与肿瘤负荷、疾病分期、近期疗效相关,可能为临床诊疗提供有利的实验室依据。

[关键词] 多发性骨髓瘤;白细胞介素-37;血管内皮生长因子;乳酸脱氢酶; β_2 微球蛋白

[中图分类号] R733.3

[文献标识码] A

[文章编号] 1671-8348(2021)02-0275-05

Expressions of IL-37, VEGF, LDH and β_2 -MG in multiple myeloma and their clinical significances*

FEI Xiaoli, TAO Li, XIONG Mei, HE Dong, LIN Juan, HOU Zheng

(Department of Hematology, Chengdu First People's Hospital, Chengdu, Sichuan 610000, China)

[Abstract] **Objective** To investigate the changes and clinical significances of serum interleukin-37 (IL-37), vascular endothelial growth factor (VEGF), lactate dehydrogenase (LDH) and β_2 -micro-globulin (β_2 -MG) in patients with multiple myeloma (MM). **Methods** From January 2015 to July 2019, 62 MM patients admitted to the hospital for initial diagnosis (the MM group) and 28 healthy physical examination people (the control group) were selected. The levels of serum IL-37 and VEGF were detected by ELISA. LDH and β_2 -MG levels were determined by immunoturbidimetry. The indexes of MM patients of the two groups, with different international staging system (ISS) stage and different curative effects were compared. And the correlation between serum IL-37 and β_2 -MG was compared. **Results** The level of serum IL-37 in the MM group was significantly lower than that in the control group, and the levels of VEGF, LDH and β_2 -MG were significantly higher ($P < 0.05$). The levels of IL-37, VEGF, LDH and β_2 -MG in MM patients with different ISS stages were significantly different ($P < 0.05$). The level of IL-37 in MM patients at stage III was lower than that at stage I and II, while the levels of VEGF, LDH and β_2 -MG were higher ($P < 0.05$). Compared with before chemotherapy, serum IL-37 level in MM patients was higher after chemotherapy, and the levels of VEGF, LDH, and β_2 -MG were lower ($P < 0.05$). As the efficacy after chemotherapy, the serum IL-37 level of patients with complete remission of MM was higher than that of patients with partial remission (PR) and disease progression (PD), while the levels of VEGF, LDH, and β_2 -MG were lower ($P < 0.05$). Serum IL-37 and β_2 -MG levels were negatively

* 基金项目:成都市卫生和计划生育委员会立项课题(2016034)。 作者简介:费晓莉(1981—),主治医师,硕士,主要从事多发性骨髓瘤相关研究。

correlated in MM patients ($R^2=0.737, P<0.05$). **Conclusion** The changes in serum IL-37, VEGF, LDH and β_2 -MG levels in patients with MM are related to tumor burden, disease stage, and short-term efficacy, which may provide a favorable experimental basis for clinical diagnosis and treatment.

[Key words] multiple myeloma; Interleukin-37; vascular endothelial growth factor; lactate dehydrogenase; beta 2-microglobulin

多发性骨髓瘤(multiple myeloma, MM)是一种单克隆浆细胞恶性增殖性疾病,其发病占恶性肿瘤的1%,占血液系统肿瘤的13%^[1]。即使靶向药物、免疫疗法、自体造血干细胞移植等多种治疗方案已经被广泛应用于临床^[2-3],MM仍无法完全治愈,大部分患者最终仍会因疾病的进展、复发而治疗失败^[4]。已有研究表明,血管新生在肿瘤发生、转移中发挥关键作用,血管内皮生长因子(VEGF)是调节血管新生细胞因子中的重要组成部分^[5]。白细胞介素-37(IL-37)是近年研究的热点,它通过抑制肿瘤血管新生^[6]、调节转导和转录激活因子3(STAT3)激活等发挥抗肿瘤作用。已有研究表明,IL-37在肝癌^[7]、肺癌^[8]、结肠癌^[9]等实体肿瘤中通过抑制肿瘤血管新生发挥抗肿瘤作用。但目前有关IL-37是否参与MM发生、发展的相关研究很少。因此,本研究通过比较不同国际分期体系(ISS)分期MM患者,化疗前后血清IL-37、VEGF、乳酸脱氢酶(LDH)和 β_2 微球蛋白(β_2 -MG)水平变化,以探讨其与MM发生、发展的关系,旨在为临床寻找简单易操作并且可靠的MM肿瘤负荷、病情分期及近期疗效评价指标。

1 资料与方法

1.1 一般资料

2015年1月至2019年7月本院收治的初诊MM患者62例(MM组)纳入本研究,男38例,女24例;年龄36~76岁,中位年龄59岁;IgG型34例,IgA型17例,IgD型2例,轻链型9例,所有病例诊断均符合《中国多发性骨髓瘤诊治指南(2017修订)》诊断标准^[10]。根据ISS进行分期^[11]:I期11例、II期19例、III期32例。MM组62例患者接受化疗,其中43例接受硼替佐米联合地塞米松(BD)方案化疗:硼替佐米1.3 mg/m²,第1、4、8、11天;地塞米松20 mg/d,第1~2、4~5、8~9、11~12天,每21天为1个疗程。另外19例MM患者接受长春新碱+阿霉素+地塞米松(VAD)方案化疗:长春新碱0.5 mg/d,第1~4天;阿霉素10 mg/d,第1~4天;地塞米松40 mg/d,第1~4、9~12、17~20天,每28天为1个疗程。经4个疗程化疗后参考国际骨髓瘤工作组(IMWG)疗效标准进行疗效评估(2016版)^[12],其中完全缓解(CR)17例,非常好的部分缓解(VGPR)21例,部分缓解(PR)20例,疾病进展(PD)4例。另外,纳入性别、年龄相匹配的健康体检者28例(对照组),男15例,女13例;年龄38~72岁,中位年龄54岁。本研究通过本院医学伦理委员会批准,所有受试者均签署知情同意书。

1.2 方法

1.2.1 标本采集和制备

MM组患者采血时间为化疗前和化疗4个疗程后,对照组于体检当日采集血液标本。分别采集空腹外周静脉血10 mL(肝素抗凝),其中5 mL经2 000 r/min离心处理10 min,提取的血清置于Eppendorf管中,标记编号后储存于-80℃冰箱冻存,待测定IL-37、VEGF水平,另外5 mL标本置于抗凝管中摇匀,经离心分离血清后当日完成血清LDH、 β_2 -MG水平测定。

1.2.2 检测方法

采用ELISA法检测血清IL-37、VEGF水平(试剂盒由上海生工生物工程有限公司提供),操作步骤:取出板条,留一空白孔,其余孔加入血清标本或不同浓度标准品50 μ L,加入50 μ L生物素标记的抗体;盖上模板后进行震荡混匀,经过37℃温育1 h后洗涤3次,加入80 μ L酶结合物;37℃温育30 min后洗涤3次,加入100 μ L底物;再37℃温育10 min,避光,最后取出酶标板,加入终止液,在450 nm波长处读取吸光度值(A值)。使用全自动生化检测仪(美国贝克曼库尔特公司生产)免疫比浊法测定血清LDH、 β_2 -MG水平。

1.3 统计学处理

所有数据均用SPSS20.0软件进行统计分析。所有数据呈正态分布,计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,两组间均数比较采用LSD-*t*检验,3组及以上组间均数比较采用one-way ANOVA检验,组间两两比较采用LSD-*t*检验,同组治疗前后比较采用配对*t*检验,相关性分析采用Spearman相关性分析。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组血清IL-37、VEGF、LDH及 β_2 -MG水平比较

MM组血清IL-37水平低于对照组,VEGF、LDH、 β_2 -MG水平均高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$),见表1。

2.2 不同ISS分期MM患者血清IL-37、VEGF、LDH及 β_2 -MG水平比较

不同ISS分期MM患者血清IL-37、VEGF、LDH及 β_2 -MG水平比较,差异均有统计学意义($P<0.05$)。其中III期MM患者血清IL-37水平低于I期和II期MM患者,血清VEGF、LDH、 β_2 -MG水平高于I期和II期MM患者,差异有统计学意义($P<0.05$);II期MM患者血清IL-37水平低于I期MM

患者,血清 VEGF、LDH、 β_2 -MG 水平高于 I 期 MM 患者,差异有统计学意义($P < 0.05$),见表 2。

表 1 两组血清 IL-37、VEGF、LDH 及 β_2 -MG 水平比较($\bar{x} \pm s$)

| 组别 | n | IL-37(ng/L) | VEGF(ng/L) | LDH(U/L) | β_2 -MG (mg/L) |
|------|----|----------------------------|-----------------------------|------------------------------|--------------------------|
| MM 组 | 62 | 60.27 ± 32.83 ^a | 302.76 ± 88.20 ^a | 401.05 ± 117.27 ^a | 6.79 ± 1.97 ^a |
| 对照组 | 28 | 139.40 ± 19.31 | 114.51 ± 17.39 | 184.17 ± 33.95 | 2.58 ± 0.35 |

^a: $P < 0.05$,与对照组比较。

表 2 不同 ISS 分期 MM 患者血清 IL-37、VEGF、LDH 及 β_2 -MG 水平比较($\bar{x} \pm s$)

| ISS 分期 | n | IL-37(ng/L) | VEGF(ng/L) | LDH(U/L) | β_2 -MG(mg/L) |
|--------|----|----------------------------|------------------------------|------------------------------|---------------------------|
| I 期 | 11 | 114.43 ± 17.46 | 171.56 ± 22.28 | 231.69 ± 44.57 | 3.89 ± 0.58 |
| II 期 | 19 | 74.75 ± 10.67 ^a | 267.11 ± 40.56 ^a | 372.52 ± 67.01 ^a | 5.83 ± 0.66 ^a |
| III 期 | 32 | 33.05 ± 4.65 ^{ab} | 369.03 ± 52.99 ^{ab} | 476.22 ± 85.48 ^{ab} | 8.35 ± 1.12 ^{ab} |

^a: $P < 0.05$,与 I 期比较; ^b: $P < 0.05$,与 II 期比较。

2.3 MM 患者化疗前后血清 IL-37、VEGF、LDH 及 β_2 -MG 水平比较

化疗后,MM 患者血清 IL-37 水平高于化疗前,血清 VEGF、LDH、 β_2 -MG 水平低于化疗前,差异有统计学意义($P < 0.05$),见表 3。

2.4 不同疗效 MM 患者血清 IL-37、VEGF、LDH 及 β_2 -MG 水平比较

对不同疗效 MM 患者血清 IL-37、VEGF、LDH 及 β_2 -MG 水平进行比较,其中 PR、PD 期 MM 患者血清 IL-37 水平明显低于 CR 患者,VEGF、LDH、 β_2 -MG 水平均明显高于 CR 患者($P < 0.05$);VGPR 患者血清 β_2 -MG 水平明显高于 CR 患者($P < 0.05$),血清 IL-37、VEGF、LDH 水平与 CR 患者无明显差异($P > 0.05$),见表 4。

表 3 MM 患者化疗前后血清 IL-37、VEGF、LDH 及 β_2 -MG 水平比较($n = 62, \bar{x} \pm s$)

| 时间 | IL-37(ng/L) | VEGF(ng/L) | LDH(U/L) | β_2 -MG(mg/L) |
|-----|----------------------------|-----------------------------|-----------------------------|--------------------------|
| 化疗前 | 60.27 ± 32.83 | 302.76 ± 88.20 | 401.05 ± 117.27 | 6.79 ± 1.97 |
| 化疗后 | 96.81 ± 30.86 ^a | 162.78 ± 42.72 ^a | 236.71 ± 57.62 ^a | 4.28 ± 1.36 ^a |

^a: $P < 0.05$,与治疗前比较。

表 4 不同疗效 MM 患者血清 IL-37、VEGF、LDH 及 β_2 -MG 水平比较($\bar{x} \pm s$)

| 预后 | n | IL-37(ng/L) | VEGF(ng/L) | LDH(U/L) | β_2 -MG(mg/L) |
|------|----|---------------------------|-----------------------------|-----------------------------|--------------------------|
| CR | 17 | 126.44 ± 20.10 | 136.43 ± 13.59 | 207.12 ± 39.08 | 3.00 ± 0.88 |
| VGPR | 21 | 109.31 ± 16.47 | 150.41 ± 26.20 | 220.01 ± 55.72 | 3.92 ± 0.79 ^a |
| PR | 20 | 68.92 ± 8.81 ^a | 173.98 ± 27.92 ^a | 260.45 ± 47.80 ^a | 5.15 ± 0.64 ^a |
| PD | 4 | 44.77 ± 7.04 ^a | 283.67 ± 35.73 ^a | 331.47 ± 39.30 ^a | 8.19 ± 1.01 ^a |

^a: $P < 0.05$,与 CR 患者比较。

2.5 MM 患者血清 IL-37 与 β_2 -MG 的相关性

将 62 例 MM 患者化疗前后血清 IL-37 和 β_2 -MG 进行 Pearson 相关分析,结果显示血清 IL-37 与 β_2 -MG 水平呈负相关($R^2 = 0.737, P < 0.05$),见图 1。

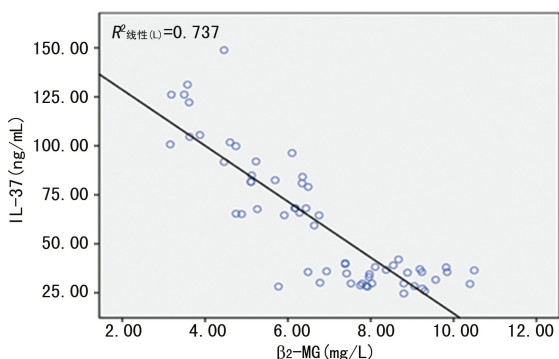


图 1 MM 患者化疗前后血清 IL-37 与 β_2 -MG 水平的相关性分析图

3 讨论

MM 是由于单克隆免疫球蛋白大量产生,进而导致的终末器官损伤性疾病。IL-37 在模拟研究中被发现,是最新命名的白细胞介素-1(IL-1)家族细胞因子,属于 IL-1 家族的 7 号成员^[13]。IL-37 在浆细胞、单核细胞、巨噬细胞、树突状细胞、调节性 T 淋巴细胞等细胞中均有表达^[14-15],能够抑制多种促炎因子,在自身免疫性疾病和感染性疾病中发挥作用^[16-17]。近年来,研究还发现它参与肝癌^[18]、宫颈癌^[19]、胰腺癌^[20]等多种实体肿瘤的发生、发展。在肿瘤中,IL-37 可促进机体抗肿瘤免疫应答,抑制肿瘤血管新生和调节 STAT3 激活,通过抑制肿瘤增殖、迁移等多种方式发挥抗肿瘤作用。大量研究表明,血管新生在肿瘤发生、转移中发挥重要作用^[21]。肿瘤血管随着正调控因素增强其生成不断增加,现有研究认为 VEGF 是促进血管生成能力最强的细胞因子,能够直接刺激内皮细

胞(ECs)分裂增殖的血管 ECs 有丝分裂原,参与诱导肿瘤血管生成^[22]。VEGF 在实体肿瘤生长浸润和转移中的作用已得到广泛认可,血清 VEGF 水平升高提示肿瘤可能在短期内复发或转移^[23]。同样也有研究显示,VEGF 与血液系统肿瘤相关,在急性粒细胞白血病^[24]、慢性淋巴细胞白血病^[25]、骨髓增殖性肿瘤^[26]等患者中也发现 VEGF 水平明显升高。因此,本研究通过检测不同分期、化疗前后 MM 患者血清 IL-37、VEGF 水平变化,探讨其与 MM 发生、发展的关系。

本研究中,MM 患者体内 IL-37 呈低表达,采用 ELISA 法检测 MM 组和对照组血清 IL-37 水平,结果显示,初诊未治 MM 患者血清 IL-37 水平明显低于对照组;且Ⅲ期 MM 患者血清 IL-37 水平明显低于Ⅰ期和Ⅱ期。上述结果提示,IL-37 水平与 MM 患者肿瘤负荷及疾病分期相关,与 LI 等^[27]研究结果一致。本研究还分别检测了 MM 患者化疗前后 IL-37 水平,发现化疗后 IL-37 水平明显升高,化疗后 CR 期患者 IL-37 水平明显高于 PR、PD 期患者,提示可以通过检测血清 IL-37 水平变化预估 MM 患者近期化疗疗效。

VEGF 是肿瘤生长和浸润的关键细胞因子,已有大量研究证实 VEGF 水平可以作为实体肿瘤病理分期、疗效评价、预后预测的重要指标之一。 β_2 -MG 是由机体有核细胞合成和分泌的小分子蛋白,代谢活跃的肿瘤细胞可以大量分泌 β_2 -MG,国内外研究表明其能反映骨髓瘤细胞增殖活性,已经成为判断 MM 患者肿瘤负荷、疾病分期的重要指标之一^[28]。血清 LDH 水平常与血液系统恶性肿瘤患者生存期相关,高水平 LDH 是 MM 患者的不良预后因素^[29]。本研究同期检测了血清 VEGF、LDH、 β_2 -MG 水平变化,结果显示,MM 患者血清 VEGF、LDH、 β_2 -MG 水平明显高于对照组,Ⅲ期 MM 患者 VEGF、LDH、 β_2 -MG 水平明显高于Ⅰ期和Ⅱ期患者,提示血清 VEGF、LDH 可以和 β_2 -MG 一样作为 MM 患者评估肿瘤负荷及疾病分期的参考指标。本研究还分别测定了 MM 患者化疗前后 VEGF、LDH、 β_2 -MG 水平,发现化疗后明显降低,且化疗后 CR 期 MM 患者 VEGF、LDH、 β_2 -MG 水平明显低于 PR、PD 期 MM 患者,提示血清 VEGF、LDH、 β_2 -MG 水平可以作为临床评估 MM 患者化疗疗效的指标,与金晓娜等^[30]研究结果一致。

β_2 -MG 能够反映骨髓瘤细胞增殖活性,是公认的 MM 肿瘤负荷、疾病分期、预后评估的可靠指标之一。本研究发现,MM 患者血清 IL-37 水平明显低于对照组,在化疗后 MM 患者血清 IL-37 水平明显上升,疾病缓解程度越深,IL-37 水平上升越明显,且血清 IL-37 水平与 β_2 -MG 水平呈负相关,提示 IL-37 和 β_2 -MG 一样,对 MM 诊断分期、病情变化和近期疗效的评估具有临床参考价值。

综上所述,血清 IL-37、VEGF、LDH 和 β_2 -MG 可能在 MM 发病机制中有重要作用,血清 IL-37、

VEGF、LDH 和 β_2 -MG 水平变化与肿瘤负荷、疾病分期、近期疗效相关,并且上述指标检测简单快速、易操作,可能为临床诊疗工作提供有利的实验室依据。

参考文献

- [1] KUMAR S K, RAJKUMAR V, KYLE R A, et al. Multiple myeloma[J]. Nat Rev Dis Primers, 2017, 3: 17046.
- [2] AL HAMED R, BAZARBACHI A H, MALA RD F, et al. Current status of autologous stem cell transplantation for multiple myeloma[J]. Blood Cancer J, 2019, 9(4): 44.
- [3] JIMÉNEZ-SEGURA R, GRANELL M, GIRO NELLA M. Pomalidomide-dexamethasone for treatment of soft-tissue plasmacytomas in patients with relapsed/refractory multiple myeloma[J]. Eur J Haematol, 2019, 102(5): 389-394.
- [4] LAUBACH J, GARDERET L, MAHINDRA A, et al. Management of relapsed multiple myeloma recommendations of the International Myeloma Working Group[J]. Leukemia, 2016, 30(5): 1005-1017.
- [5] MAEHANA S, NAKAMURA M, OGAWA F, et al. Suppression of lymphangiogenesis by soluble vascular endothelial growth factor receptor-2 in a mouse lung cancer model[J]. Biomed Pharmacother, 2016, 84: 660-665.
- [6] MEI Y, ZHU Y, TEO H Y, et al. The indirect antiangiogenic effect of IL-37 in the tumor microenvironment[J]. J Leukoc Biol, 2020, 107(5): 783-769.
- [7] LI P, GUO H, WU K, et al. Decreased IL-37 expression in hepatocellular carcinoma tissues and liver cancer cell lines[J]. Oncol Lett, 2020, 19(4): 2639-2648.
- [8] GE G, WANG A, YANG J, et al. Interleukin-37 suppresses tumor growth through inhibition of angiogenesis in non-small cell lung cancer[J]. J Exp Clin Cancer Res, 2016, 35: 13.
- [9] TONG Z, YANG X O, YAN H, et al. A protective role by interleukin-17F in colon tumorigenesis[J]. PLoS One, 2012, 7(4): e34959.
- [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] VICTOR M, EVGENIY H, GERGAN T, et al. Serum hepcidin levels in multiple myeloma

- [J]. *Clin Lab*, 2017, 63(7):1273-1277.
- [12] KUMAR S, PAIVA B, ANDERSON K C, et al. International Myeloma Working Group consensus criteria for response and minimal residual disease assessment in multiple myeloma [J]. *Lancet Oncol*, 2016, 17(8):e328-346.
- [13] KUMAR S, MCDONNELL P C, LEHR R, et al. Identification and initial characterization of four novel members of the interleukin-1 family [J]. *J Biol Chem*, 2000, 275(14):10308-10314.
- [14] SHUAI X, WEI-MIN L, TONG Y L, et al. Expression of IL-37 contributes to the immunosuppressive property of human CD4⁺ CD25⁺ regulatory T cells [J]. *Sci Rep*, 2015, 5:14478.
- [15] FONSECA-CAMARILLO G, FURUZAWA -CAR BALLEDA J, YAMAMO-TO-FURUSHO J K. Interleukin 35 (IL-35) and IL-37: intestinal and peripheral expression by T and B regulatory cells in patients with inflammatory bowel disease [J]. *Cytokine*, 2015, 75(2):389-402.
- [16] LIU Z, ZHU L, LU Z, et al. IL-37 represses the autoimmunity in myasthenia gravis via directly targeting follicular Th and B Cells [J]. *J Immunol*, 2020, 204(7):1736-1745.
- [17] RUDLOFF I, UNG H K, DOWLING J K, et al. Parsing the IL-37-mediated suppression of inflammasome function [J]. *Cells*, 2020, 9(1):178.
- [18] LI P, GUO H, WU K, et al. Decreased IL-37 expression in hepatocellular carcinoma tissues and liver cancer cell lines [J]. *Oncol Lett*, 2020, 19(4):2639-2648.
- [19] OUYANG P, WU K, SU L, et al. Inhibition of human cervical cancer cell invasion by IL-37 involving runt related transcription factor 2 suppression [J]. *Ann Transl Med*, 2019, 7(20):568.
- [20] ZHAO T, JIN F, XIAO D, et al. IL-37/STAT 3/HIF-1 α negative feedback signaling drives gemcitabine resistance in pancreatic cancer [J]. *Theranostics*, 2020, 10(9):4088-4100.
- [21] LIZÁRRAGA-VERDUGO E, AVENDAÑO-FÉLIX M, BERMÚDEZ M, et al. Cancer stem cells and its role in angiogenesis and vasculogenic mimicry in gastrointestinal cancers [J]. *Front Oncol*, 2020, 10:413.
- [22] CIESIELSKI O, BIESIEKIERSKA M, PANT HU B, et al. The epigenetic profile of tumor endothelial cells. Effects of combined therapy with antiangiogenic and epigenetic drugs on cancer progression [J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(7):2606.
- [23] ZARRIN B, ZARIFI F, VASEGHI G, et al. Acquired tumor resistance to antiangiogenic therapy: mechanisms at a glance [J]. *J Res Med Sci*, 2017, 22:117.
- [24] 陈文婷, 姚红霞, 吴从明, 等. TGF β 1 及 VEGF 基因在急性髓系白血病患者中的表达水平及其临床预后价值 [J]. *中国实验血液学杂志*, 2020, 28(1):130-135.
- [25] AGUILERA-MONTILLA N, BAILÓN E, UGARTE-BERZAL E, et al. Matrix metalloproteinase-9 induces a pro-angiogenic profile in chronic lymphocytic leukemia cells [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2019, 520(1):198-204.
- [26] GADOMSKA G, BARTOSZEWSKA-KUBIAK A, BOINSKA J, et al. Selected parameters of angiogenesis and the JAK2, CALR, and MPL mutations in patients with essential thrombocythemia [J]. *Clin Appl Thromb Hemost*, 2018, 24(7):1056-1060.
- [27] LI Z C, SUN M D, ZHENG Y Q, et al. The low expression of IL-37 involved in multiple myeloma-associated angiogenesis [J]. *Med Sci Monit*, 2016, 22:4164-4168.
- [28] GUPTA N, SHARMA A, SHARMA A. Emerging biomarkers in multiple myeloma: a review [J]. *Clin Chim Acta*, 2020, 503:45-53.
- [29] 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.
- [30] 金晓娜, 周宝珍, 张党锋. 多发性骨髓瘤患者 VEGF、IL-17、 β_2 -MG、IL-35 表达水平及临床意义 [J]. *中国实验血液学杂志*, 2018, 26(1):192-196.