



DOI:10.11817/j.issn.1672-7347.2014.03.008

<http://xbyx.xysm.net/xbwk/fileup/PDF/201403270.pdf>

## 多发性骨髓瘤患者血清GDF15的检测及其临床意义

赵娜, 杨俊杰

(中南大学湘雅二医院血液内科, 长沙 410011)

**[摘要]目的:** 研究多发性骨髓瘤(multiple myeloma, MM)患者血清生长分化因子15(growth differentiation factor 15, GDF15)的表达情况及其与相应临床指标的关系, 初步探讨GDF15在MM发生发展及预后评估方面的潜在作用。**方法:** MM患者24例, 同期20例体检正常者作为对照组。采用酶联免疫吸附试验(enzyme-linked immunosorbent assay, ELISA)检测MM组和对照组血清GDF15水平, 收集患者临床资料。**结果:** MM组血清GDF15水平明显高于对照组[(1.37±0.64) ng/mL vs (0.14±0.06) ng/mL,  $P<0.01$ ]。国际分期系统(international staging system, ISS) III期患者血清GDF15水平明显高于ISS(I+II)期[(1.57±0.48) ng/mL vs (0.77±0.34) ng/mL,  $P<0.05$ ]。MM患者血清GDF15水平与血清单克隆免疫球蛋白(monoclonal proteins, M蛋白)水平、 $\beta_2$ 微球蛋白和血肌酐水平均呈正相关( $P<0.05$ ), 与外周血血红蛋白含量以及血小板计数均呈负相关( $P<0.05$ ), 与患者年龄、血清白蛋白、乳酸脱氢酶(lactic dehydrogenase, LDH)、C反应蛋白(C-reactive protein, CRP)、血钙水平、外周血白细胞计数无明显相关( $P>0.05$ )。4例MM患者经3个疗程化疗后M蛋白水平明显下降者, 其相应的血清GDF15水平下降程度也明显; 而M蛋白水平下降程度不明显者, 其相应的血清GDF15水平升高。**结论:** GDF15在初治MM患者血清中明显增高, 与ISS分期有关, 并与血清M蛋白水平、 $\beta_2$ 微球蛋白水平和血肌酐水平呈正相关, 与外周血血红蛋白含量、血小板计数呈负相关, 提示其在反映MM患者体内的肿瘤负荷方面具有一定意义。GDF15水平变化和M蛋白变化可能具有一定的联系, 提示其可能用于评估治疗反应。

**[关键词]** 多发性骨髓瘤; 血清; 生长分化因子15; 单克隆免疫球蛋白

## Expression of serum GDF15 and its clinical significance in multiple myeloma patients

ZHAO Na, YANG Junjie

(Department of Hematology, Second Xiangya Hospital, Central South University, Changsha 410011, China)

### ABSTRACT

**Objective:** To determine the serum level of the growth differentiation factor 15 (GDF15) in multiple myeloma (MM) patients and analyze its level with other clinical parameters, and to investigate its significance in the formation, development and prognosis assessment of MM.

**Methods:** We used enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) to measure the serum level of GDF15 in an MM group (24 pre-treatment patients) and in 20 healthy controls. All patients' clinical data were collected.

收稿日期(Date of reception): 2013-08-05

作者简介(Biography): 赵娜, 硕士, 医师, 主要从事血液病方面的研究, 现工作单位为皖南医学院附属弋矶山医院血液内科。

通信作者(Corresponding author): 杨俊杰, Email: y\_zm88@126.com

**Results:** The serum GDF15 level was significantly higher in the MM group [(1.37±0.64) ng/mL] than in the normal control group [(0.14±0.06) ng/mL,  $P<0.01$ ]. The mean serum GDF15 level in the MM patients in ISS stage III was (1.57±0.48) ng/mL, significantly higher than that of ISS stage (I+II) [(0.77±0.34) ng/mL,  $P<0.05$ ]. There was no significant positive correlation between the serum GDF15 level and serum monoclonal proteins (M protein) level,  $\beta$ 2-microglobulin and creatinemia ( $P<0.05$ ), but significant inverse correlation was found between the GDF15 level with hemoglobin concentration and platelet count respectively ( $P<0.05$ ). Serum GDF15 level was not associated with patients' age, albumin, lactic dehydrogenase (LDH), C-reactive protein (CRP), calcemia or leukocyte count ( $P>0.05$ ). After 3 cycles of chemotherapy, patients with a>50% reduction of M protein had a significant reduction of GDF15, while for the patients whose M protein did not decrease obviously, their corresponding serum GDF15 level increased.

**Conclusion:** The serum GDF15 level may reflect the tumor burden in the MM patients, which increases obviously, is related with ISS, positively correlated with serum M protein level,  $\beta$ 2-microglobulin level, serum creatinine and negatively with hemoglobin concentration and platelet count. The change of serum GDF15 level has some relation with the extent of M protein reduction, suggesting it may be used as a marker for therapy response.

## KEY WORDS

multiple myeloma; serum; growth differentiation factor 15; monoclonal protein

既往对多发性骨髓瘤(multiple myeloma, MM)患者预后因素的研究多围绕宿主状态、肿瘤负荷、分期标准及其对治疗的反应性<sup>[1]</sup>。然而,随着人们对骨髓造血微环境在肿瘤发生发展中所起作用认识的进一步加深,寻找出针对性反映骨髓造血微环境的指标显得越来越重要。研究发现,同正常人间充质干细胞(mesenchymal stem cells from non-diseased donors, ND-MSCs)相比,MM患者间充质干细胞(mesenchymal stem cells from multiple myeloma, MM-MSCs)存在着许多异常改变,包括细胞因子表达水平异常增加<sup>[2-3]</sup>,细胞外基质蛋白表达的异常,黏附性的改变和耐药的产生<sup>[4]</sup>,这些异常改变促进MM的发生和发展。更为有意义的是,人们还发现MM-MSCs的基因表达情况也有异常改变。Corre等<sup>[5]</sup>使用微阵列基因表达图谱研究发现,MM-MSCs有145个异常表达的基因,包括IL-6、DKK1和生长分化因子15(growth differentiation factor 15, GDF15)等。

GDF15是Bootcov等<sup>[6]</sup>在1997年首次报道的一种新的转化生长因子(TGF $\beta$ 超家族中一员),当时命名为巨噬细胞抑制因子-1(macrophage inhibitory cytokine-1, MIC-1)。随后又被称为前列腺衍生因子、胎盘骨形态发生蛋白、非甾体类抗炎药激活基因-1、GDF15<sup>[7-11]</sup>。正常情况下,GDF15仅在胎盘中及怀孕期间的血清中高表达,然而在实体瘤中,GDF15的过度表达却很常见<sup>[12-13]</sup>。GDF15可

通过促进肿瘤增殖、迁移和抗凋亡,甚至导致细胞耐药等方式促进肿瘤的发生发展<sup>[10,14-17]</sup>。血清GDF15水平在实体瘤中也显示了潜在的临床应用价值,与疾病诊断和(或)进展及预后相关。例如,血清GDF15水平结合前列腺特异性抗原(prostate-specific antigen, PSA)能够显著提高前列腺癌诊断的特异性<sup>[18]</sup>。同样,也有报道认为血清GDF15水平和CA19-9能够明显提高胰腺癌的诊断精确性<sup>[19-20]</sup>。此外,血清GDF15水平的升高和结肠癌进展(从正常组织进展到腺瘤、侵袭性癌、转移性癌)相关,并且有望成为结肠癌患者无复发和总生存期的独立预测指标<sup>[21]</sup>。类似的是,子宫内膜癌患者血清GDF15初始值与淋巴结转移以及预后有关<sup>[22]</sup>。因此,GDF15被称为最能描述肿瘤恶性表型的20种生物标志之一<sup>[23]</sup>。

尽管GDF15在实体瘤方面的研究很多,但血液系统肿瘤中该因子的研究还很罕见。无论在mRNA水平还是蛋白水平,MM-MSCs产生的GDF15均明显高于正常人,且GDF15可促进骨髓基质依赖性MM MOLP-6细胞株和原代MM细胞的生长,并能诱导MOLP-6细胞株产生耐药;MM患者骨髓中GDF15水平和其外周血GDF15水平有很强的正相关性<sup>[5,24]</sup>。

鉴于GDF15在MM方面的初步研究结果以及血清GDF15在实体瘤诊断、进展及预后方面所显现的临床应用价值,我们推测血清GDF15也可能在

MM的预后方面具有潜在的价值。故本文通过研究初治MM患者血清GDF15水平, 探讨其与临床指标的相关性, 并初步观察化疗后GDF15水平和M蛋白变化的趋势, 为MM患者的预后评估提供新的参考依据。

## 1 对象与方法

### 1.1 一般资料

收集2012年4月至11月在中南大学湘雅二医院血液科就诊的24例初治MM患者治疗前以及其中4例患者化疗3个疗程后的外周血标本。24例初治患者中男性18例, 女性6例。年龄42~73(58.83±8.22)岁。按国际分期系统(international staging system, ISS)分期标准, I期2例, II期4例, III期18例。IgG型13例, IgA型8例, 轻链型3例。全部病例诊断参照2001年WHO MM诊断标准<sup>[25]</sup>。患者均使用VAD(长春新碱/多柔比星/地塞米松)方案正规化疗。选取同期20例体检正常者作为对照组, 其中男性13例, 女性7例。年龄52~77(59.25±6.06)岁。记录患者相应的临床资料, 均获研究对象口头同意。

### 1.2 试剂和方法

使用分离胶真空负压管采集空腹静脉血

2 mL, 2 500 r/min离心15 min, 收集血清, 置于-70 °C冰箱中冻存待测。采用酶联免疫吸附试验(enzyme-linked immunosorbent assay, ELISA)检测MM组及正常对照组血清GDF15水平。试剂盒购自美国R&D Systems公司, 操作按说明书进行。

### 1.3 统计学处理

采用SPSS17.0统计软件包进行数据处理; 数据以均数±标准差( $\bar{x}\pm s$ )表示; 采用t检验、Pearson相关分析等统计学处理方法。 $P<0.05$ 认为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 初治MM患者血清GDF15水平

初治MM患者血清GDF15水平明显高于正常对照组( $t=5.678$ ,  $P<0.001$ ; 表1)。

### 2.2 血清GDF15水平与预后因素的关系

#### 2.2.1 不同ISS分期MM患者血清GDF15水平

ISS III期患者血清GDF15水平明显高于ISS (I+II)期患者( $t=-2.466$ ,  $P=0.046$ ; 表2)。

表1 MM组及正常对照组血清GDF15水平比较

Table 1 Comparison of the serum GDF15 level between MM patients and the healthy controls

分组	<i>n</i>	血清 GDF15 水平 /(ng/mL)
MM 组	24	1.37 ± 0.64**
正常对照组	20	0.14 ± 0.06

\*\* $P<0.01$  vs 正常对照组

表2 ISS(I+II)期与III期MM患者血清GDF15水平比较

Table 2 Comparison of the serum GDF15 level between ISS stage (I+II) and ISS stage III MM patients

ISS 分期	<i>n</i>	血清 GDF15 水平 /(ng/mL)
(I+II) 期	6	0.77 ± 0.34*
III 期	18	1.57 ± 0.48

\* $P<0.05$  vs III 期

#### 2.2.2 GDF15水平与临床初始指标的相关性

鉴于IgA型和轻链型MM患者例数少, 本研究只分析13例IgG型患者GDF15水平及其相应血清M蛋白水平的相关性。IgG型患者血清GDF15水平与M蛋白水平呈正相关( $P<0.01$ , 表3)。

MM患者血清GDF15水平与血清 $\beta_2$ 微球蛋白、

血肌酐水平均呈正相关( $P<0.01$ ), 与患者血红蛋白含量以及血小板计数均呈负相关( $P<0.05$ , 表3)。

但是MM患者血清GDF15水平与患者年龄、血清白蛋白、乳酸脱氢酶(lactic dehydrogenase, LDH)、C反应蛋白(C-reactive protein, CRP)、血钙水平、外周血白细胞计数等无明显相关( $P>0.05$ , 表3)。

表 3 血清 GDF15 水平与 MM 患者初始临床指标的相关性

Table 3 Correlation between serum GDF15 and initial clinical parameters in MM patients

指标	年龄	IgG	$\beta 2$ 微球蛋白	Scr	LDH	CRP	Alb	Ca	Wbc	Hb	Plt
<i>r</i>	-0.223	0.674	0.412	0.446	0.307	-0.012	0.373	0.194	-0.324	-0.471	-0.594
<i>P</i>	0.295	0.012	0.045	0.029	0.145	0.997	0.073	0.363	0.123	0.020	0.002

### 2.2.3 GDF15 水平与病情动态变化的关系

监测 4 例 MM 初治患者化疗前和 3 个疗程化疗后的 GDF15 水平, 粗略地评估 GDF15 水平和 M 蛋白水平变化趋势。1 号、2 号患者 M 蛋白水平分别由化疗前的 70.0, 70.5 g/L 下降到 10.6, 18.1 g/L, M 蛋白

水平明显下降, 相应的血清 GDF15 水平也下降。而 3 号、4 号患者 M 蛋白水平分别由化疗前的 69.6, 89.5 g/L 下降至化疗后 46.9, 54.6 g/L, M 蛋白水平下降程度不明显, 其相应的血清 GDF15 水平升高 (表 4)。

表 4 化疗前后 GDF15 水平与 M 蛋白变化情况比较

Table 4 Comparison between the change of GDF15 level and M protein after therapy

M 蛋白变化程度	病例号	GDF15 水平 / (ng/mL)	
		化疗前	化疗后
M 蛋白下降 >50%	1	0.25	0.13
	2	0.55	0.23
M 蛋白下降 $\leq$ 50%	3	0.28	0.45
	4	1.65	2.71

## 3 讨论

本研究显示, 初治 MM 患者血清 GDF15 水平明显高于正常对照组, 这与 Corre 等<sup>[24]</sup>对 MM 的研究结果一致, 同实体瘤方面的研究结果也一致<sup>[19-21]</sup>。

影响 MM 预后的因素很多, 大致可分为: 1) 宿主特征、肿瘤负荷; 2) 分期; 3) 对治疗的反应性, 4) 分子遗传学状态<sup>[1]</sup>。由于 ISS I, II 期样本数少, 将两期合并, 结果显示 ISS III 期患者血清 GDF15 水平明显高于 (I+II) 期。由于 ISS 各分期与生存期有关<sup>[26]</sup>, 所以 III 期与 (I+II) 期之间的 GDF15 水平的差异性提示 GDF15 水平可能与 MM 的严重程度和患者生存期相关。鉴于本研究观察时间短, 暂不能得出 GDF15 水平能否预测 MM 患者生存期的明确结论。但是, 实体瘤方面的研究<sup>[27]</sup>表明血清 GDF15 水平可以作为预测生存期的独立指标。

M 蛋白水平一直被视为 MM 恶性程度或者肿瘤负荷的重要指标。本研究发现, 在众多初始临床指标中, GDF15 水平与 M 蛋白水平正相关程度最高。由于 IgA 型和轻链型 MM 患者例数较少, 我们只研究了 13 例 IgG 型患者血清 M 蛋白和 GDF15 的关系。结果显示, GDF15 水平与 M 蛋白呈很强的正相关。鉴于 GDF15 与 M 蛋白、血清  $\beta 2$  微球蛋白水平、血肌酐成正相关, 我们推测血清 GDF15 水平可以

反应疾病严重程度和肿瘤负荷。

血红蛋白水平、血小板计数减低也是 MM 患者预后不良的指标<sup>[1]</sup>。我们发现血清 GDF15 水平与 MM 患者血红蛋白呈负相关。值得一提的是, 血清 GDF15 水平与外周血血小板计数也呈负相关, 且相关程度很高, 这在以往文献中尚未见报道。鉴于既往许多研究表明骨髓 MSCs 能通过分泌多种造血正负调控因子调控造血<sup>[28]</sup>。而且如前所述, Corre 等<sup>[24]</sup>的研究表明 GDF15 能够促进原代骨髓瘤细胞的生长。所以, 我们推测骨髓微环境产生的 GDF15 可能像 MSCs 所分泌的其他造血调控因子一样, 可以直接调控造血系统, 另一方面它还可通过促进浆细胞的生长、浸润、排挤造血组织的方式, 抑制正常造血。

2006 年国际 MM 工作组参照 M 蛋白、游离轻链、骨髓克隆性浆细胞情况, 提出了国际统一的 MM 疗效标准。在临床工作中难以完全按照该标准具体评价患者疗效。M 蛋白的变化是疗效标准中一项重要指标, 且也有研究采用 M 蛋白变化来评估治疗效果和预后, 并认为 M 蛋白的降低是描述肿瘤负荷降低的很好的指标。Shah 等<sup>[29]</sup>的研究表明, M 蛋白的变化程度很可能是硼替佐米和阿霉素治疗复发和难治性 MM 的长期预后的有力监测指标。故在本研究中, 我们采用 M 蛋白的变化情况来粗



略评估患者对治疗的反应性。同时, 由于GDF15在MM的疗效评估方面的研究还未见报道, 我们还处于摸索阶段, 只检测了4例患者化疗3个疗程后的血清GDF15水平。4例初治MM患者化疗前和经3个正规VAD疗程后, 有2例患者血清M蛋白水平明显下降(下降程度>50%), 相应的血清GDF15水平下降程度也明显。而另外2例M蛋白下降程度不明显的患者, 其相应的GDF15水平升高。我们推测GDF15可能用来评估治疗的反应性。Corre等<sup>[24]</sup>在体外实验中研究发现, GDF15可导致MOLP-6细胞对MM常用的3种药物(马法兰、硼替佐米和一定程度上的来那度胺)的耐药性, 且实体瘤的研究也发现GDF15可导致肿瘤细胞具有耐药性<sup>[17]</sup>。因此, 对于M蛋白变化不明显的患者, 推测可能是由于GDF15诱导了骨髓瘤细胞对VAD的耐药。但由于观察例数太少, 我们尚不能得出GDF15与球蛋白的变化相关, 只是发现可能存在这种趋势, 还需进一步研究。总之, 根据MM血清GDF15水平与ISS分期、宿主特征、肿瘤负荷指标的关系, 以及初步显示的与疗效评估方面的联系, 我们初步推断血清GDF15水平可能是MM的预后因素之一。这与实体瘤方面的某些研究一致<sup>[21, 27]</sup>。

本实验通过研究MM患者血清GDF15的表达情况及其与临床指标的关系, 为MM预后评估提供有意义的参考。

## 参考文献

- Blade J, Rosinol L, Cibeira MT. Prognostic factors for multiple myeloma in the era of novel agents[J]. *Ann Oncol*, 2008, 19(Suppl 7): i117-i120.
- 胡慧瑾, 陆化, 费小明, 等. 多发性骨髓瘤患者骨髓间充质干细胞趋化相关因子基因表达异常[J]. *中国实验血液学杂志*, 2011, 19(1): 59-63.  
HU Huijin, LU Hua, FEI Xiaoming, et al. Chemotaxis-related factors are expressed abnormally in bone marrow mesenchymal stem cells of multiple myeloma patients[J]. *Journal of Experimental Hematology*, 2011, 19(1): 59-63.
- Arnulf B, Lecourt S, Souldier J, et al. Phenotypic and functional characterization of bone marrow mesenchymal stem cells derived from patients with multiple myeloma [J]. *Leukemia*, 2007, 21(1): 158-163.
- Reagan MR, Ghobrial IM. Multiple myeloma mesenchymal stem cells: characterization, origin, and tumor-promoting effects[J]. *Clin Cancer Res*, 2012, 18(2): 342-349.
- Corre J, Mahtouk K, Attal M, et al. Bone marrow mesenchymal stem cells are abnormal in multiple myeloma[J]. *Leukemia*, 2007, 21(5): 1079-1088.
- Bootcov MR, Bauskin AR, Valenzuela SM, et al. MIC-1, a novel macrophage inhibitory cytokine, is a divergent member of the TGF-beta superfamily [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1997, 94(21): 11514-11519.
- Eling TE, Baek SJ, Shim M, et al. NSAID activated gene (NAG-1), a modulator of tumorigenesis[J]. *J Biochem Mol Biol*, 2006, 39(6): 649-655.
- Proutski I, Stevenson L, Allen WL, et al. Prostate-derived factor--a novel inhibitor of drug-induced cell death in colon cancer cells[J]. *Mol Cancer Ther*, 2009, 8(9): 2566-2574.
- Ye L, Lewis-Russell JM, Kyanaston HG, et al. Bone morphogenetic proteins and their receptor signaling in prostate cancer[J]. *Histol Histopathol*, 2007, 22(10): 1129-1147.
- Wang X, Baek SJ, Eling TE. The diverse roles of nonsteroidal anti-inflammatory drug activated gene (NAG-1/GDF15) in cancer[J]. *Biochem Pharmacol*, 2013, 85(5): 597-606.
- Trovik J, Salvesen HB, Cuppens T, et al. Growth differentiation factor-15 as biomarker in uterine sarcomas[J]. *Int J Gynecol Cancer*, 2014, 24(2): 252-259.
- Liu T, Bauskin AR, Zaunders J, et al. Macrophage inhibitory cytokine 1 reduces cell adhesion and induces apoptosis in prostate cancer cells[J]. *Cancer Res*, 2003, 63(16): 5034-5040.
- Zhang L, Yang X, Pan HY, et al. Expression of growth differentiation factor 15 is positively correlated with histopathological malignant grade and in vitro cell proliferation in oral squamous cell carcinoma[J]. *Oral Oncol*, 2007, 7(45): 627-632.
- Aw YK, Zeng Y, Vindivich D, et al. Morphological effects on expression of growth differentiation factor 15 (GDF15), a marker of metastasis[J]. *J Cell Physiol*, 2014, 229(3): 362-373.
- Griner SE, Joshi JP, Nahta R. Growth differentiation factor 15 stimulates rapamycin-sensitive ovarian cancer cell growth and invasion[J]. *Biochem Pharmacol*, 2013, 85(1): 46-58.
- Chen SJ, Karan D, Johansson SL, et al. Prostate-derived factor as a paracrine and autocrine factor for the proliferation of androgen receptor-positive human prostate cancer cells[J]. *Prostate*, 2007, 5(67): 557-571.
- Huang CY, Beer TM, Higano CS, et al. Molecular alterations in prostate carcinomas that associate with in vivo exposure to chemotherapy: identification of a cytoprotective mechanism involving growth differentiation factor 15[J]. *Clin Cancer Res*, 2007, 13(19): 5825-5833.
- Brown DA, Stephan C, Ward RL, et al. Measurement of serum levels of macrophage inhibitory cytokine 1 combined with prostate-specific antigen improves prostate cancer diagnosis[J]. *Clin Cancer Res*, 2006, 12(1): 89-96.
- Kaur S, Chakraborty S, Baine MJ, et al. Potentials of plasma NGAL and

- MIC-1 as biomarker(s) in the diagnosis of lethal pancreatic cancer[J]. PLoS One, 2013, 8(2): e55171.
20. Ozkan H, Demirbas S, Ibis M, et al. Diagnostic validity of serum macrophage inhibitor cytokine and tissue polypeptide-specific antigen in pancreatobiliary diseases[J]. Pancreatology, 2011, 11(3): 295-300.
21. Selander KS, Brown DA, Sequeiros GB, et al. Serum macrophage inhibitory cytokine-1 concentrations correlate with the presence of prostate cancer bone metastases[J]. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev, 2007, 16(3): 532-537.
22. Staff AC, Trovik J, Eriksson AG, et al. Elevated plasma growth differentiation factor-15 correlates with lymph node metastases and poor survival in endometrial cancer[J]. Clin Cancer Res, 2011, 17(14): 4825-4833.
23. Basil CF, Zhao Y, Zavaglia K. Common cancer biomarkers[J]. Cancer Res, 2006, 66(6): 2953-2961.
24. Corre J, Labat E, Espagnolle N, et al. Bioactivity and prognostic significance of growth differentiation factor GDF15 secreted by bone marrow mesenchymal stem cells in multiple myeloma[J]. Cancer Res, 2012, 72(6): 1395-1406.
25. 张之南, 沈悌. 血液病诊断及疗效标准[M]. 3版. 北京: 科学出版社, 2007: 232-234.
- ZHANG Zhinan, SHEN Ti. Diagnostic and Curative Criteria of Hematopathy[M]. 3th ed. Beijing: Science Press, 2007: 232-234.
26. Greipp PR, San MJ, Durie BG, et al. International staging system for multiple myeloma[J]. J Clin Oncol, 2005, 23(15): 3412-3420.
27. Brown DA, Lindmark F, Stattin P, et al. Macrophage inhibitory cytokine 1: a new prognostic marker in prostate cancer[J]. Clin Cancer Res, 2009, 15(21): 6658-6664.
28. 林放, 赵树铭. 骨髓基质细胞对血小板生成的影响[J]. 国际检验学杂志, 2012, 33(8): 959-961.
- LIN Fang, ZHAO Shuming. Effects of bone marrow stromal cells on platelet production[J]. International Journal of Laboratory Medicine, 2012, 33(8): 959-961.
29. Shah J, Blade J, Sonneveld P, et al. Rapid early monoclonal protein reduction after therapy with bortezomib or bortezomib and pegylated liposomal doxorubicin in relapsed/refractory myeloma is associated with a longer time to progression[J]. Cancer, 2011, 117(16): 3758-3762.

(本文编辑 郭征)

**本文引用:** 赵娜, 杨俊杰. 多发性骨髓瘤患者血清GDF15的检测及其临床意义[J]. 中南大学学报: 医学版, 2014, 39(3): 270-275. DOI:10.11817/j.issn.1672-7347.2014.03.008

**Cite this article as:** ZHAO Na, YANG Junjie. Expression of serum GDF15 and its clinical significance in multiple myeloma patients[J]. Journal of Central South University. Medical Science, 2014, 39(3): 270-275. DOI:10.11817/j.issn.1672-7347.2014.03.008