

• 论 著 •

初诊多发性骨髓瘤患者外周血 CD31、CD45 表达与 肿瘤分期和预后的关系*

周 燕¹, 孙乃同¹, 唐云龙^{1△}, 刘佳琦², 李红叶¹

1. 南京医科大学盐城临床医学院/盐城市第三人民医院血液内科, 江苏盐城 224000;

2. 南通大学医学院, 江苏南通 226000

摘 要:目的 探讨初诊多发性骨髓瘤(MM)患者外周血 CD31、CD45 表达与肿瘤分期和预后的关系。
方法 选取 2017 年 1 月至 2021 年 4 月盐城市第三人民医院收治的 95 例初诊 MM 患者,根据外周血 CD31、CD45 表达情况分为 CD31 阳性表达 78 例、CD31 阴性表达 17 例和 CD45 阳性表达 30 例、CD45 阴性表达 65 例。收集初诊 MM 患者年龄、性别、国际分期系统(ISS)分期等一般资料,统计随访 1 年的无进展生存率和总生存率。采用流式细胞仪检测外周血 CD31、CD45 表达,比较外周血 CD31、CD45 表达与临床特征的关系;采用 Spearman 相关分析外周血 CD31、CD45 表达与 ISS 分期的关系,采用 Kaplan-Meier 生存曲线分析外周血 CD31、CD45 表达与初诊 MM 患者无进展生存率和总生存率的关系,采用 Cox 比例风险回归模型分析影响初诊 MM 患者预后的因素。**结果** 外周血 CD31、CD45 表达与初诊 MM 患者年龄、ISS 分期、骨骼损伤和骨髓浆细胞比例有关($P<0.05$)。Spearman 相关分析结果显示,外周血 CD31、CD45 表达与初诊 MM 患者 ISS 分期呈正相关($P<0.05$)。Kaplan-Meier 生存曲线分析结果显示,外周血 CD31、CD45 阳性表达患者总生存率和无进展生存率分别低于 CD31、CD45 阴性表达患者($P<0.05$)。Cox 比例风险回归模型分析结果显示,ISS 分期Ⅲ期和 CD31、CD45 阳性表达均为影响初诊 MM 患者总生存率的独立危险因素($P<0.05$)。**结论** 初诊 MM 患者外周血 CD31、CD45 均为阳性表达,且与 ISS 分期呈正相关,ISS 分期Ⅲ期和 CD31、CD45 阳性表达是影响初诊 MM 患者总生存率的独立危险因素。

关键词:多发性骨髓瘤; CD31; CD45; 肿瘤分期; 预后

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2023.12.018

中图法分类号:R733.3

文章编号:1673-4130(2023)12-1502-05

文献标志码:A

Relationship between peripheral blood CD31, CD45 and tumor staging, prognosis in patients with newly diagnosed multiple myeloma*

ZHOU Yan¹, SUN Naitong¹, TANG Yunlong^{1△}, LIU Jiaqi², LI Hongye¹

1. Department of Hematology, Yancheng School of Clinical Medical of Nanjing Medical University/
Yancheng Third People's Hospital, Yancheng, Jiangsu 224000, China; 2. Medical School, Nantong
University, Nantong, Jiangsu 226000, China

Abstract: Objective To investigate the expression of CD31 and CD45 in peripheral blood of patients with newly diagnosed multiple myeloma (MM) and its relationship with tumor stage and prognosis. **Methods** Totally 95 newly diagnosed MM patients admitted to Yancheng Third People's Hospital from January 2017 to April 2021 were selected. According to the expression of CD31 and CD45 in peripheral blood, they were divided into CD31 positive expression (78 cases), CD31 negative expression (17 cases), CD45 positive expression (30 cases) and CD45 negative expression (65 cases). The clinical data of newly diagnosed MM patients, including age, gender, international staging system (ISS) staging were collected. The progression-free survival rate and overall survival rate at 1-year follow-up were analyzed. Spearman correlation analysis was used to analyze the relationship between the expression of CD31 and CD45 in peripheral blood and ISS stage. Kaplan-Meier survival curve was used to analyze the relationship between the expression of CD31 and CD45 in peripheral blood and progression-free survival and overall survival of newly diagnosed MM patients. Cox proportional hazards regression model was used to analyze the prognostic factors of newly diagnosed MM patients. **Results** The expression of CD31 and CD45 in peripheral blood was related to age, ISS stage, bone injury and the proportion of

* 基金项目:盐城市医学科技发展计划项目(YK2019097)。

作者简介:周燕,女,副主任医师,主要从事多发性骨髓瘤相关研究。△ 通信作者, E-mail:interboy1314@163.com。

bone marrow plasma cells in newly diagnosed MM patients ($P < 0.05$). Spearman correlation analysis showed that the expression of CD31 and CD45 in peripheral blood was positively correlated with ISS stage of newly diagnosed MM patients. Kaplan-Meier survival curve analysis showed that the overall survival rate and progression-free survival rate of patients with positive expression of CD31 and CD45 in peripheral blood were significantly lower than those of patients with negative expression of CD31 and CD45 ($P < 0.05$). Cox proportional hazards regression model analysis showed that ISS stage III and positive expression of CD31 and CD45 were independent risk factors affecting the overall survival rate of newly diagnosed MM patients ($P < 0.05$). **Conclusion** The expression of CD31 and CD45 in peripheral blood of newly diagnosed MM patients is positive, which is positively correlated with ISS stage. ISS stage III and positive expression of CD31 and CD45 are independent risk factors for the overall survival rate of newly diagnosed MM patients.

Key words: multiple myeloma; CD31; CD45; tumor staging; prognosis

多发性骨髓瘤(MM)是以骨髓中克隆性浆细胞恶性增生为主要特征的血液系统恶性肿瘤,好发于中老年男性,临床主要表现为骨骼损伤、贫血、肾功能损伤、高钙血症和感染等^[1-2]。目前临床多使用蛋白酶体抑制剂硼替佐米等新型靶向药物对 MM 患者进行治疗,其可特异性结合抑制 26S 蛋白酶体,降低促凋亡因子的降解,使肿瘤细胞出现程序性细胞死亡,改善 MM 患者预后^[3]。近年来有研究显示,不同分子细胞遗传学改变的 MM 患者生存期不同,细胞遗传学检查在 MM 患者肿瘤分期和预后评估中具有重要作用^[4]。CD31 是免疫球蛋白超基因家族存在于正常浆细胞中的抗原之一,可作为 CD38 的配体参与机体清除老化中性粒细胞的过程,在肿瘤中多呈阳性表达^[5]。CD45 是一种在白细胞表面广泛表达的大分子跨膜蛋白,是细胞膜信号传导过程中的关键蛋白分子,主要存在于早期浆细胞内,并随着浆细胞的成熟表达逐渐降低,在 MM 患者浆细胞中呈低表达^[6]。既往有研究报道了 CD45 在初诊 MM 患者的表达及预后判断中的意义^[7],但少见 CD31 与 CD45 对初诊 MM 患者临床分期及预后评估价值的报道。本研究回顾性分析初诊 MM 患者外周血 CD31、CD45 表达与肿瘤分期和预后的关系,旨在为 MM 的临床诊治、病情进展及预后评估提供参考。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2017 年 1 月至 2021 年 4 月盐城市第三人民医院收治的 95 例初诊 MM 患者为研究对象,其中男 52 例,女 43 例,中位年龄 57 岁。纳入标准:符合 MM 诊断标准^[8];均为初次发病;均接受以硼替佐米为基础的联合化疗方案;临床资料完整。排除标准:合并严重心、肝、肾等脏器功能不全及其他免疫性相关疾病;接受造血干细胞移植;合并感染性疾病;合并其他恶性肿瘤;预计生存期 < 1 个月;合并精神性疾病。本研究经医院伦理委员会通过,审批号 201612A2。

1.2 化疗方案 所有研究对象均接受以硼替佐米为基础的联合化疗方案,包括 PAD 方案(硼替佐米+阿霉素+地塞米松)和 VAD 方案(硼替佐米+环磷酰胺+地塞米松),根据患者年龄及耐受性调整药物剂

量。化疗 4~8 个周期后进入维持治疗阶段,包括来那度胺+地塞米松方案、沙利度胺+地塞米松方案和单独应用硼替佐米方案。化疗方案持续 4 个疗程。

1.3 方法

1.3.1 临床资料 通过医院电子病历系统,收集初诊 MM 患者的一般资料,包括年龄、性别、国际分期系统(ISS)分期、有无骨骼损伤等临床特征和 β_2 微球蛋白(β_2 -MG)、血红蛋白(Hb)、肌酐(Cr)、血清钙(Ca)、乳酸脱氢酶(LDH)水平和骨髓浆细胞比例。

1.3.2 外周血 CD31、CD45 检测及阳性评判标准 取初诊 MM 患者骨髓标本 3 mL,加入乙二胺四乙酸二钾抗凝混匀。取 4 支检测管分别标记为测定管 1、测定管 2 和对照管 1、对照管 2,向测定管 1、对照管 1 中分别加入 25 μ L 特异性单克隆抗体 CD31 PerCP-CY5. 5、CD56 PE-CY7、CD38 APC-CY7 和等量磷酸盐缓冲液(PBS)溶液,向测定管 2、对照管 2 中分别加入 25 μ L 特异性单克隆抗体 CD4-FTTC、CD45 RA-PE、CD45 KrO 和等量 PBS,暗处孵育 20 min 后均加入 1 mL PBS,采用流式细胞仪检测 CD31、CD45 目标细胞群抗原表达率。检测结果以对照管为阴性标准,以 CD31、CD45 目标细胞群抗原表达率超过 20%为阳性表达^[9]。

1.3.3 随访和生存 95 例 MM 患者均通过门诊或电话方式进行随访,随访截止时间 2022 年 4 月 30 日,随访期 1 年,随访终点为患者死亡或随访结束。统计 CD45 阳性表达、阴性表达患者总生存率和无进展生存率。

1.4 统计学处理 采用 SPSS22.0 统计软件进行数据分析,呈正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用两独立样本 t 检验;计数资料以例数和百分率表示,组间比较采用 χ^2 检验、Fisher 精确检验;采用 Spearman 相关分析外周血 CD31、CD45 表达与 ISS 分期的关系;采用 Cox 比例风险回归模型分析影响患者预后的因素;采用 Kaplan-Meier 生存曲线进行生存分析。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 初诊 MM 患者 CD31 表达与临床特征的关系

系 根据外周血 CD31 表达情况将患者分为 CD31 阳性表达 78 例和 CD31 阴性表达 17 例。CD31 阳性表达与初诊 MM 患者年龄、ISS 分期、骨骼损伤和骨髓浆细胞比例有关($P<0.05$);与初诊 MM 患者性别、Hb、Cr、 β_2 -MG、LDH、Ca 水平无关($P>0.05$)。见表 1。

表 1 初诊 MM 患者 CD31 表达与临床特征的关系				
临床特征	<i>n</i>	占比(%)	χ^2	<i>P</i>
年龄(岁)				
<60	29	37.18	4.339	0.037
≥60	49	62.82		
性别				
男	42	53.85	0.140	0.709
女	36	46.15		
ISS 分期				
I 期	11	14.10	—	0.048 ^a
II 期	39	50.00		
III 期	28	35.90		
骨骼损伤				
无	33	42.31	4.478	0.034
有	45	57.69		
Hb(g/L)				
≥100	37	47.44	1.665	0.197
<100	41	52.56		
Cr(μmol/L)				
≥176.8	46	58.97	1.816	0.178
<176.8	32	41.03		
β ₂ -MG(mg/L)				
≥55	34	43.59	1.303	0.254
<55	44	56.41		
Ca(mmol/L)				
≥2.75	43	55.13	2.250	0.134
<2.75	35	44.87		
LDH(IU/L)				
≥220	40	51.28	2.100	0.147
<220	38	48.72		
骨髓浆细胞比例(%)				
≥30	27	34.62	5.266	0.022
<30	51	65.38		

注: ^a 为 Fisher 精确检验;—为此项无数据。

2.2 初诊 MM 患者 CD45 表达与临床特征的关系 根据外周血 CD45 表达情况将患者分为 CD45 阳性表达 30 例和 CD45 阴性表达 65 例。CD45 阳性表达与初诊 MM 患者年龄、ISS 分期、骨骼损伤和骨髓浆细胞比例有关($P<0.05$);与初诊 MM 患者性别、Hb、Cr、 β_2 -MG、LDH、Ca 水平无关($P>0.05$)。见表 2。

2.3 外周血 CD31、CD45 表达与初诊 MM 患者 ISS 分期的相关性 Spearman 相关分析结果显示,外周血 CD31、CD45 表达与初诊 MM 患者 ISS 分期呈正相关($P<0.05$),见表 3。

2.4 不同 CD31、CD45 表达情况的初诊 MM 患者生存分析 CD31 阳性表达的初诊 MM 患者 12 个月总生存率为 58.69%,低于 CD31 阴性表达患者的 84.21%,经 Log-Rank 检验,差异有统计学意义(Log-Rank $\chi^2=3.932, P=0.047$);CD31 阳性表达的初诊

MM 患者无进展生存率为 15.63%,低于 CD31 阴性表达患者的 33.33%,差异有统计学意义(Log-Rank $\chi^2=10.725, P=0.036$)。见图 1。

CD45 阳性表达初诊 MM 患者总生存率为 65.52%,低于 CD45 阴性表达患者的 89.39%,经 Log-Rank 检验,差异有统计学意义(Log-Rank $\chi^2=7.813, P=0.005$);CD45 阳性表达的初诊 MM 患者无进展生存率为 16.67%,低于 CD45 阴性表达患者的 45.45%,差异有统计学意义(Log-Rank $\chi^2=5.881, P=0.015$)。见图 2。

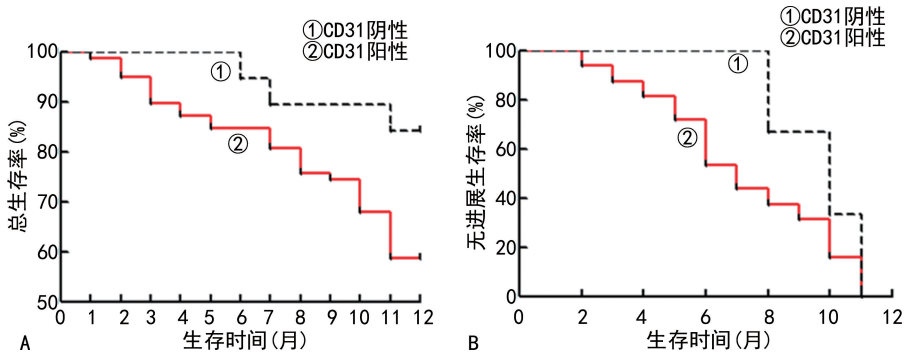
表 2 初诊 MM 患者 CD45 表达与临床特征的关系				
临床特征	<i>n</i>	占比(%)	χ^2	<i>P</i>
年龄(岁)				
<60	13	43.33	4.417	0.036
≥60	17	56.67		
性别				
男	18	60.00	0.490	0.484
女	12	40.00		
ISS 分期				
I 期	3	10.00	8.079	0.018
II 期	17	56.67		
III 期	10	33.33		
骨骼损伤				
无	16	53.33	3.929	0.047
有	14	46.67		
Hb(g/L)				
≥100	17	56.67	0.203	0.652
<100	13	43.33		
Cr(μmol/L)				
≥176.8	20	66.67	0.163	0.686
<176.8	10	33.33		
β ₂ -MG(mg/L)				
≥55	25	83.33	1.360	0.244
<55	5	16.67		
Ca(mmol/L)				
≥2.75	21	70.00	0.268	0.606
<2.75	9	30.00		
LDH(IU/L)				
≥220	19	63.33	0.096	0.757
<220	11	36.67		
骨髓浆细胞比例(%)				
≥30	14	46.67	5.125	0.024
<30	16	53.33		

表 3 外周血 CD31、CD45 表达与初诊 MM 患者 ISS 分期的相关性		
指标	<i>r</i>	<i>P</i>
CD31	0.385	<0.001
CD45	0.342	<0.001

2.5 Cox 比例风险回归模型分析影响初诊 MM 患者预后的因素 对影响初诊 MM 患者预后的因素进行变量赋值,年龄≤60 岁=0,>60 岁=1;ISS 分期 I~II 期=0,III 期=1;无骨骼损伤=0,有骨骼损伤=1;

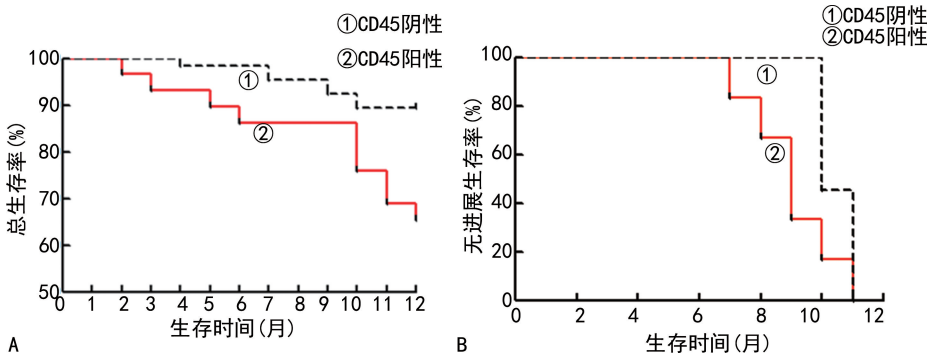
骨髓浆细胞比例 $<30\%=0, \geq 30\%=1$;CD31 阴性表达 $=0$,CD31 阳性表达 $=1$;CD45 阴性表达 $=0$,CD45 阳性表达 $=1$ 。Cox 比例风险回归模型结果显示,ISS

分期Ⅲ期和 CD31、CD45 阳性表达均为影响初诊 MM 患者总生存率的独立危险因素($P<0.05$)。见表 4。



注:A 为 CD31 表达与初诊 MM 患者总生存率分析;B 为 CD31 表达与初诊 MM 患者无进展生存率分析。

图 1 CD31 表达与初诊 MM 患者预后分析



注:A 表示 CD45 表达与初诊 MM 患者总生存率分析;B 表示 CD45 表达与初诊 MM 患者无进展生存率分析。

图 2 CD45 表达与初诊 MM 患者预后分析

表 4 Cox 比例风险回归模型的分析结果

项目	β	SE	Wald χ^2	Exp(β)	95%CI	P
年龄	-0.485	0.387	1.571	0.616	0.288~1.315	0.211
ISS 分期	-0.745	0.338	4.858	2.106	1.086~4.086	0.028
骨骼损伤	-0.673	0.349	3.719	1.960	0.989~3.885	0.054
骨髓浆细胞比例	-0.845	0.506	2.789	2.328	0.864~6.276	0.096
CD31 表达	0.783	0.354	4.892	2.188	1.093~4.379	0.028
CD45 表达	-0.742	0.331	5.025	2.100	1.098~4.018	0.026

3 讨 论

MM 是起源于 B 细胞且发病率仅次于淋巴瘤的恶性克隆性血液系统肿瘤,主要临床特征为骨髓中浆细胞异常增殖,使骨髓正常的造血功能遭到严重破坏,引起广泛骨质破坏、感染、肾功能不全和贫血等不良后果^[10-11]。MM 免疫表型检测是区分正常细胞和恶性浆细胞群体及鉴定异常抗原表达的可靠方法,可对患者进行免疫分型并定量描述结果,在其疾病诊断和预后评估中应用广泛^[12-13]。本研究回顾性分析初诊 MM 患者外周血 CD31、CD45 表达与肿瘤分期和预后的关系。

本研究结果显示,纳入的 95 例初诊 MM 患者中 CD31 阳性表达占 82.11%(78/95),CD45 阳性表达占 31.58%(30/95)。作为 B 细胞分化发育的终末阶段,多数 B 细胞分化抗原在向浆细胞分化的过程中出

现丢失现象,有研究发现,CD31、CD45 等浆细胞的免疫表型表达与 MM 患者肿瘤生物学行为的抗原表达异质性具有一定的相关性^[14-15]。CD31 在部分肿瘤细胞中具有介导新生血管生成的作用,可降解细胞外基质和血管外基膜,并激活基质金属蛋白酶,通过出芽方式形成新的毛细血管^[16]。CD45 由相对分子质量较大且结构类似的跨膜蛋白组成,具有蛋白质酪氨酸磷酸酶的作用,在白细胞表面广泛表达^[17]。SECK-INGER 等^[18]研究发现,CD45 在正常浆细胞中高表达,而在 MM 细胞中可能大多数不表达,其表达率在 20.00%~50.00%,呈现较大的异质性,本研究中 CD45 阳性表达率为 31.58%,与上述报道结果类似。本研究结果显示,CD31、CD45 阳性表达均与初诊 MM 患者年龄、ISS 分期、骨骼损伤和骨髓浆细胞比例有关。Spearman 相关分析结果显示,外周血 CD31、

CD45 表达与初诊 MM 患者 ISS 分期呈正相关。MM 患者 ISS 分期以血清 β_2 -MG 与清蛋白水平为评估标准,不同 ISS 分期患者采取不同的治疗策略,且与患者预后密切相关,不同 ISS 分期患者中位生存期差异较大,其中Ⅲ期患者预后相对不佳。

Kaplan-Meier 生存曲线分析结果显示,CD31、CD45 阳性表达患者总生存率分别低于 CD31、CD45 阴性表达患者,且 CD31、CD45 阳性表达患者无进展生存率分别低于 CD31、CD45 阴性表达患者。说明 CD31、CD45 阳性表达的初诊 MM 患者总生存率和无进展生存率均降低,提示临床可将 CD31、CD45 阳性表达作为初诊 MM 患者预后评估的可靠生物学指标。CD31 是一种可抑制细胞诱导亚群的表面标志物,在正常髓系细胞和淋巴细胞成熟早期表达,可抑制原始淋巴细胞表达,在肿瘤细胞中大量阳性表达常提示患者预后较差^[19]。CD45 是人类白细胞的共同表达抗原,与 B 细胞活化密切相关,在各种造血细胞表面均表达,是细胞膜信号转导的关键分子,在 MM 患者呈现阳性表达说明患者 MM 细胞处于细胞分化早期阶段,提示肿瘤细胞具有更高的传播、克隆和侵袭能力,且对细胞凋亡不敏感,预示患者可能预后不良^[20]。Cox 比例风险回归模型分析结果显示,ISS 分期Ⅲ期和 CD31、CD45 阳性表达均为影响初诊 MM 患者总生存率的独立危险因素,其原因可能在于 CD31、CD45 可能在 MM 肿瘤细胞的侵袭和迁移过程中发挥调控作用,提示临床可根据 CD31、CD45 的表达情况评估患者的病情发展和预后,并调整治疗方案以改善患者预后。

综上所述,初诊 MM 患者外周血 CD31、CD45 表达与 ISS 分期呈正相关,ISS 分期Ⅲ期和 CD31、CD45 阳性表达均为影响初诊 MM 患者总生存率的独立危险因素。本研究的不足之处在于样本数量有限,未使用免疫组化法检测 MM 组织中 CD31、CD45 的表达情况,且未对 CD31 是否与 CD45 存在协同作用及其具体作用机制进行探讨分析,后续仍需扩大样本量进一步研究验证。

参考文献

[1] VAN DE DONK N W C J, PAWLYN C, YONG K L. Multiple myeloma[J]. *Lancet*, 2021, 397(10272): 410-427.

[2] CULLIS J. Haematology: multiple myeloma[J]. *Clin Med (Lond)*, 2019, 19(2): 188.

[3] MINNIE S A, HILL G R. Immunotherapy of multiple myeloma[J]. *J Clin Invest*, 2020, 130(4): 1565-1575.

[4] 张恩帆, 杨励, 蔡真. 多发性骨髓瘤预后评估: 现状、挑战与思考[J]. *中华内科杂志*, 2020, 59(7): 493-495.

[5] HANDRA-LUCA A. CD31 immunohistochemical expression in tumors [J]. *Appl Immunohistochem Mol Morphol*, 2019, 27(10): 98-99.

[6] COURTNEY A H, SHVETS A A, LU W, et al. CD45

functions as a signaling gatekeeper in T cells[J]. *Sci Signal*, 2019, 12(604): eaaw8151.

[7] 时杰, 朱尊民, 孙恺, 等. CD45 在初诊多发性骨髓瘤患者的表达及预后判断中的意义[J]. *中华血液学杂志*, 2019, 40(9): 744-749.

[8] 中国医师协会血液科医师分会, 中华医学会血液学分会, 中国多发性骨髓瘤工作组. 中国多发性骨髓瘤诊治指南 (2011 年修订) [J]. *中华内科杂志*, 2011, 50(10): 892-896.

[9] CHEN J, QIAO Y D, LI X, et al. Intratumoral CD45⁺ CD71⁺ erythroid cells induce immune tolerance and predict tumor recurrence in hepatocellular carcinoma [J]. *Cancer Lett*, 2021, 28(499): 85-98.

[10] JOSHUA D E, BRYANT C, DIX C, et al. Biology and therapy of multiple myeloma[J]. *Med J Aust*, 2019, 210(8): 375-380.

[11] JAGOSKY M H, USMANI S Z. Extramedullary disease in multiple myeloma[J]. *Curr Hematol Malig Rep*, 2020, 15(2): 62-71.

[12] 林阳, 万岁桂. 多参数流式细胞术免疫表型分析在多发性骨髓瘤诊疗中的应用[J]. *肿瘤学杂志*, 2020, 26(2): 102-105.

[13] 苏密龙. 流式细胞术检测多发性骨髓瘤中骨髓细胞表面免疫表型的价值[J]. *中国卫生标准管理*, 2019, 10(5): 88-90.

[14] VOCKOVA P, MOLINSKY J, KLANOVA M, et al. CD31/PECAM-1 impacts engraftment, growth and spread of mantle cell lymphoma cells and positively correlates with extramedullary involvement[J]. *Leuk Lymphoma*, 2021, 62(4): 861-867.

[15] OKA S, ONO K, NOHGAWA M. Clinical effects of CD45 on the prognosis of extramedullary myeloma relapse[J]. *J Clin Pharm Ther*, 2020, 45(1): 144-151.

[16] BRICEÑO O, PERALTA-PRADO A, GARRIDO-RODRÍGUEZ D, et al. Characterization of CD31 expression in CD4⁺ and CD8⁺ T cell subpopulations in chronic untreated HIV infection[J]. *Immunol Lett*, 2021, 235: 22-31.

[17] PARK S Y, KIM J Y, JANG G B, et al. Aberrant activation of the CD45-Wnt signaling axis promotes stemness and therapy resistance in colorectal cancer cells[J]. *Theranostics*, 2021, 11(18): 8755-8770.

[18] SECKINGER A, HILLENGASS J, EMDE M, et al. CD38 as immunotherapeutic target in light chain amyloidosis and multiple myeloma-association with molecular entities, risk, survival, and mechanisms of upfront resistance[J]. *Front Immunol*, 2018, 9: 1676-1678.

[19] RASK L, HØGDALL C K, KJAER S K, et al. Association of CD31 and p53 with survival of ovarian cancer patients[J]. *Anticancer Res*, 2019, 39(2): 567-576.

[20] 陈果, 曾璠璟, 王平, 等. 新型 CD45 阴性细胞分选技术在多发性骨髓瘤细胞遗传学检测中的临床应用[J]. *第三军医大学学报*, 2020, 42(17): 1681-1686.