

多发性骨髓瘤的研究进展

管鑫鑫¹, 刘松江^{2*}

¹黑龙江中医药大学, 黑龙江 哈尔滨

²黑龙江中医药大学附属第一医院, 黑龙江 哈尔滨

收稿日期: 2022年10月9日; 录用日期: 2022年11月8日; 发布日期: 2022年11月15日

摘要

多发性骨髓瘤是由于骨髓中的无性系浆细胞增生异常, 所产生的单克隆抗体或M蛋白片段, 会导致机体机能失调, 从而导致相应的器官或组织损伤。多发性骨髓瘤的常见症状有: 骨痛、病理性骨折、贫血、高钙血症、肾功能不全、免疫功能异常等。此外, 还会出现淀粉样变性、高粘滞综合征、神经病变等。目前, 关于多发性骨髓瘤的原因还不明确。本文就近年来有关多发性骨髓瘤的治疗进展进行综述。

关键词

多发性骨髓瘤, 蛋白酶抑制剂, 免疫疗法, 造血干细胞移植, 综述

Advances in Research on Multiple Myeloma

Xinxin Guan¹, Songjiang Liu^{2*}

¹Heilongjiang University of Traditional Chinese Medicine, Harbin Heilongjiang

²The First Hospital of Heilongjiang University of Traditional Chinese Medicine, Harbin Heilongjiang

Received: Oct. 9th, 2022; accepted: Nov. 8th, 2022; published: Nov. 15th, 2022

Abstract

Multiple myeloma is caused by abnormal proliferation of asexual lineage plasma cells in the bone marrow, which produce monoclonal antibodies or M protein fragments that can lead to dysfunction of the body, resulting in damage to the corresponding organ or tissue. Common symptoms of multiple myeloma include bone pain, pathological fractures, anemia, hypercalcemia, renal insufficiency, and abnormal immune function. In addition, amyloidosis, hyperviscosity syndrome, and neuropathy may occur. At present, the causes of multiple myeloma are still unclear. In this article, we review the progress of treatment regarding multiple myeloma in recent years.

*通讯作者。

Keywords

Multiple Myeloma, Protease Inhibitors, Immunotherapy, Hematopoietic Stem Cell Transplantation, Review

Copyright © 2022 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

近年来,随着免疫调节剂、蛋白酶体抑制剂、细胞免疫疗法、自体干细胞移植等技术的不断发展,使患者的生存期得到了极大的提高。而在这个过程中,新的药品也在不断地出现。如新型免疫调节药物从沙利度胺到来那度胺和泊马度胺,蛋白酶体抑制剂从硼替佐米到卡非佐米和伊沙佐米,靶向单克隆抗体(埃罗妥珠单抗和达雷妥尤单抗)等药物以及其它相关的小分子靶向性治疗药物,还有一些其他的方法,比如嵌合抗原受体 T 细胞免疫疗法等[1]。上述方法均能有效地治疗多发性骨髓瘤。

2. 蛋白酶体抑制剂

蛋白酶体抑制剂是一种新型抗肿瘤药物,是治疗多发性骨髓瘤最重要的药物之一,现已成为治疗多发性骨髓瘤的基础药物。蛋白酶体抑制剂极大地提高了多发性骨髓瘤病人的生存率[2]。

2.1. 硼替佐米

硼替佐米是一种可以逆转的蛋白酶体抑制剂,是一种用于治疗多发性骨髓瘤的基础药物。硼替佐米是美国食品药品监督管理局在 2003 年批准的第一个用于治疗多发性骨髓瘤的药物。目前,以硼替佐米为主的化学疗法已成为治疗多发性骨髓瘤的首选药物。大量的研究表明硼替佐米对多发性骨髓瘤的治疗机制是因为硼替佐米可以通过对蛋白酶体抑制剂的特异性抑制,抑制与细胞增殖相关的基因,从而导致肿瘤细胞凋亡[3]。硼替佐米是一种二肽硼酸酯,通过与酶活化部位的结合,选择性地抑制蛋白酶的活性,进而抑制泛素蛋白酶的信号通路[4]。导致泛素通路上的泛素化蛋白不能被降解,进而导致肿瘤细胞的死亡[5]。已有研究显示,地塞米松与硼替佐米联合应用于多发性骨髓瘤是一种有效的治疗方法。将地塞米松应用于以硼替佐米为主的化疗方案,可以降低副反应,改善疗效[6]。王欢等[7]选用硼替佐米与地塞米松联合应用于多发性骨髓瘤,研究过程显示,地塞米松与硼替佐米联合应用能改善多发性骨髓瘤的免疫微环境、促进其增殖、调控 CD4+ T/CD8+ T 的比例,从而使细胞因子含量下降。李俊等[8]选择硼替佐米联合苯达莫司汀治疗多发性骨髓瘤作为研究对象。通过抽取 93 例多发性骨髓瘤患者,其中 47 名为奇数组,46 名为偶数组。对照组给予硼替佐米为主的化疗方案(硼替佐米 + 地塞米松 + 环磷酰胺),观察组在此基础上联合苯达莫司汀治疗。结果观察组治疗总有效率高于对照组,并且 3 年内生存时间长于对照组。结果表明:以硼替佐米为主的化疗方案与苯达莫司汀联合使用,可有效地改善疗效,延长病人的存活期,并无增加副作用的危险。目前已有研究证实,环磷酰胺是一种具有较强的免疫抑制活性的细胞毒性抗肿瘤药物,对 T 淋巴细胞的免疫活性有一定的促进作用。FDA 在 2005 和 2013 年批准了来那度胺和泊马度胺,以治疗多发性骨髓瘤[9]。自那以后,硼替佐米与来那度胺已经成为治疗多发性骨髓瘤的第一线疗法[10]。目前已有的研究显示,硼替佐米和来那度胺能促进 caspase-8 的活化,从而诱导骨髓瘤细胞凋亡。硼替佐米和来那度胺激活 caspase-8,随后切断 CRBN,因此减少了硼替佐米和来那度胺的联合疗

法的敏感性[11]。Caspase-8 的抑制或基因的丢失使 CRBN 得到稳定, 因此能提高硼替佐米和来那度胺的抗增殖活性[12]。但是, 由于多发性骨髓瘤自身抗药性较强, 一些病人在接受以硼替佐米为主的化疗后, 其疗效并不理想, 应寻求更为安全、有效的辅助化疗药物。

2.2. 卡非佐米

2012 年, 卡非佐米被推向市场, 成为新一代的蛋白酶体抑制剂, 卡非佐米是不可逆性的靶向抑制剂, 其疗效和耐受性都比硼替佐米好, 但是卡非佐米与硼替佐米相比, 卡非佐米对蛋白酶体的抑制效果更好, 因此 FDA 在 2012 年 7 月将卡非佐米用于治疗多次使用两种或多种疗法都没有效果或复发的多发性骨髓瘤患者[13]。已有研究显示卡非佐米比硼替佐米更能有效地抵抗硼替佐米对多发性骨髓瘤细胞的抗性[14]。来那度胺、地塞米松与卡非佐米联合使用效果也很好, 有望替代硼替佐米[15]。罗涛、夏海龙等[16]研究了卡非佐米在多发性骨髓瘤中的疗效及安全性。对 2487 例可评价的多发性骨髓瘤患者进行了卡非佐米 I/II 期、II 期和 III 期临床试验。并利用计算机对 PubMed、EMbase、Cochrane library、MEDLINE 数据库中有关卡非佐米的临床特点及结果, 利用 Stata12.0 软件进行了 Meta 分析。研究过程显示, 卡非佐米对多发性骨髓瘤有 28% 的完全反应, 局部有 73% 和 93%。多发性骨髓瘤 1 年的无进展生存期为 93%, 2 年无进展生存期为 85%, 3 年无进展生存期为 74%。3 项随机对照研究发现, ORR 和临床获益都有明显提高。与对照组比较, 卡非佐米治疗组的心肌缺血 OR 显著增加, 但周边神经损伤未见显著改变。最后得出, 卡非佐米能显著提高多发性骨髓瘤病人的生存率, 而不会增加外周神经病变的发生率, 但是心脏毒性的发生率却要高。因此, 卡非佐米疗法对多发性骨髓瘤病人的疗效、生存率、安全性均有显著提高。但是, 如果与卡非佐米联合应用, 则增加了心肌毒性的积累。

2.3. 伊沙佐米

FDA 于 2015 年 11 月批准伊沙佐米为第一种口服蛋白酶抑制剂。伊沙佐米也是首个应用于多发性骨髓瘤的口服抑制剂。目前, 对于多发性骨髓瘤, 使用伊沙佐米联合利那度胺和地塞米松进行治疗。该组合疗法是中国第一个包含蛋白酶抑制剂的口服疗法, 并取得了初步的临床效果。伊沙佐米是第一个应用于口服的蛋白酶体抑制剂, 其药物遵从性优于卡非佐米和硼替佐米, 并且降低了对患者生存质量的影响, 并且伊沙佐米联合蛋白酶亚单位后, 其解离半衰期小于硼替佐米, 仅为硼替佐米的 1/6。理查森等[17]开展了伊沙佐米的 1 期临床试验, 该试验纳入 60 名既往使用硼替佐米、来那度胺、沙利度胺、卡非佐米等药物治疗的复发性/或顽固性多发性骨髓瘤患者, 使用单一药物伊沙佐米治疗, 结果 55 名患者中, 有 15% 的患者得到部分缓解, 76% 的患者获得了稳定的疗效。研究表明, 伊沙佐米单药对复发性/或难治性多发性骨髓瘤有明显的疗效。库马尔等[18]对 33 名复发性/或难治性多发性骨髓瘤患者进行了伊沙佐米的 2 期临床试验。在第 2 个疗程末期, 仍然不能达到轻微缓解, 或在第四个疗程结束后, 或在整个疗程期间病情有进一步发展的病人, 给予地塞米松联合使用, 2 期临床试验证明, 伊沙佐米联合地塞米松对复发性/或顽固性多发性骨髓瘤具有明显的临床效果。莫罗等[19]进行了一项 3 阶段的双盲安慰剂对照试验。研究使用伊沙佐米联合来那度胺和地塞米松(伊沙佐米组)和安慰剂联合来那度胺和地塞米松(安慰剂组), 结果表明, 在复发性/或顽固性多发性骨髓瘤中, 伊沙佐米与来那度胺与地塞米松联合使用能延长 PFS 时间, 改善临床疗效。对于中国的复发性/或难治性多发性骨髓瘤, 已经有学者开展了一项类似于 3 期临床试验的分组和治疗方法, 显示伊沙佐米和来那度胺加地塞米松能有效延长中国患者 PFS 的时间, 同时也是第一次在全球范围内证实了该组合治疗对提高复发性/或难治性多发性骨髓瘤生存时间的疗效[20]。两个新的治疗多发性骨髓瘤的患者使用伊沙佐米联合来那度胺和地塞米松的临床试验结果在 2017 年得到了更新[21], 这两个试验表明, 伊沙佐米联合来那度胺和地塞米松可以在多发性骨髓瘤新

诊断中得到良好的临床疗效[22]。自伊沙佐米上市于 2015 年以来, 已有大量研究证实, 伊沙佐米与来那度胺与地塞米松联合治疗复发性和/或顽固性或新诊断出的多发性骨髓瘤患者的 PFS、OS 均能延长, 且治疗效果提高。

2.4. 其它尚处于临床研究阶段的蛋白酶体抑制剂

马日佐米是一种具有非可逆性的蛋白质酶抑制剂, 现在正在进行 I/II 期的临床试验。已开展了一项第一期临床试验, 以评价马日佐米的安全性, 并决定其最大耐受剂量和 II 期推荐剂量。研究结果充分证实 MPD 方案在多发性骨髓瘤中的疗效和安全性[23]。同时, 也有一些研究显示, 马日佐米可能是一种潜在的治疗中枢神经系统骨髓瘤的药物[24]。另外, 目前已有几种新的蛋白酶抑制剂正在进行研究中。

3. 免疫治疗策略

免疫治疗是一种疗效好、毒性小的新型治疗手段。免疫疗法主要有: 嵌合抗原受体 T 细胞免疫疗法、单克隆抗体、双特异性 T 细胞结合抗体、双特异性抗体、免疫检查点抑制剂等。近年来, 嵌合抗原受体 T 细胞免疫疗法已被广泛应用于血液肿瘤的治疗, CAR-T 被视为一种新型的治疗方法, 其在治疗多发性骨髓瘤上已有相当的发展。目前已有大量的 CAR-T 以 CD19, CD138, BCMA, Kappa 轻链等作为靶点, 同时也有其它的靶标正在进行临床和临床前的研究。

3.1. 单靶点 CAR-T

3.1.1. B 细胞成熟抗原(BCMA)靶点

BCMA 是 TNF-受体, 它能与其配体结合, 调控 B 细胞的增殖、存活、成熟和分化。BCMA 在 B 淋巴细胞中表达, 在淋巴细胞中也有较高的表达。因此, BCMA 是当前 CAR-T 治疗多发性骨髓瘤的理想靶点[25]。并且以 BCMA 为靶点制备的 CAR-T 细胞治疗骨髓瘤疗效显著。赛义德·阿巴斯·阿里等[26]进行了一项以 BCMA 为靶点制备的 CAR-T 细胞治疗多发性骨髓瘤患者的 I 期、剂量递增临床研究, 研究采用 4 种不同浓度的细胞进行免疫治疗, 结果显示, 在不同的药物浓度下, 免疫效果存在差异, 并且有不同的毒性反应。本实验证实 BCMA CAR-T 细胞具有明显的抗肿瘤作用。阿里等在 2016 年对 BCMA CAR-T 细胞进行了第一个临床试验, 首先使用氟达拉滨和环磷酰胺预处理, 然后进行 CAR-T 细胞输注。结果表明, BCMA 在治疗多发性骨髓瘤方面是有效的。LCAR-B38M 是一种以慢病毒为载体, 以 BCMA 为靶点的第二代鼠类 CAR-T。已有多中心 I 期临床试验, 首先应用环磷酰胺预处理, 随后 3 次注射 LCAR-B38M CAR-T 细胞。研究显示, LCAR-B38M CAR-T 细胞疗法在多发性骨髓瘤病人中具有较好的疗效, 且具有可控的安全性[27]。因此, BCMA 是目前临床上最广泛、最有深度的多发性骨髓瘤 CAR-T 治疗的靶点。

3.1.2. CD19 靶点

CD19 只在少数骨髓瘤细胞区表达, 已有研究显示, 以 CD19 为靶点的 CAR-T (CTL01-9), CTL019 可通过对骨髓瘤增殖细胞的二次免疫反应, 从而延长标准多发性骨髓瘤的缓解期。

3.1.3. CD38 靶点

CD38 是一种参与细胞粘附、信号传导和钙离子浓度调控的单链 II 型跨膜糖蛋白, 其在细胞表面有较高、较均匀的表达, 其靶向 CD38 的单克隆抗体达雷妥尤单抗被 FDA 批准用于治疗多发性骨髓瘤。有研究成果显示 CD38 CAR-T 对 CD38+ 的多发性骨髓瘤具有明显的治疗作用, 联合免疫检查点抑制剂能提高疗效[28]。

3.2. 多靶点 CAR-T

为提高 CAR-T 靶点抗体的含量, 减少 CAR-T 单靶点的免疫缺陷, 研究人员将目光投向 CAR-T 的多靶点。

3.2.1. 靶向 BCMA 和 CD19

徐州医学院附属医院开展了二期临床试验, 在此期间, 病人接受了人源化的 CD19 CAR-T 和小鼠的 BCMA CAR-T 细胞的注射。结果提示, 双重 CAR-T 细胞联合治疗多发性骨髓瘤的前景[29]。

3.2.2. 靶向 BCMA 和 CD38

曾有一项针对 CD38、BCMA CAR-T 细胞治疗的多个多发性骨髓瘤病人进行了第一个剂量递增 I 期临床试验, 该试验采用了氟达拉滨和环磷酰胺进行预处理, 结果显示 BM38 CAR-T 具有良好的疗效, 且疗效稳定, 副作用低。

3.2.3. 靶向 CD38 和 CD138

有研究[30]研制了一种双靶向性 CD138 和 CD38 的 CAR (dCAR138-38), 在体内和体外临床前进行了研究, 结果表明, 在较低的剂量下, 小鼠的生存率也比没有 CAR 组高。结果显示, dCAR138-38 在体外和体内对肿瘤小鼠产生强效的抗多发性骨髓瘤反应, 为多发性骨髓瘤的治疗提供了一种安全有效的替代治疗方案, 但尚需进一步的临床试验来验证。有研究表明 CAR-T 和其它的药物如硼替佐米、来那度胺、酪氨酸激酶抑制剂及 BTK 抑制剂的组合疗法对多发性骨髓瘤的治疗具有协同作用[31]。CAR-T 细胞治疗是一种很有前途的新的治疗手段, 经过大量的临床前和临床试验, 证实 CAR-T 治疗效果良好, 缓解率高, 但其副作用也不可忽略, 多靶点 CAR-T、化疗、单抗联合 CAR-T 可以降低副作用, 提高疗效。CAR-T 在治疗多发性骨髓瘤方面已经有很好的应用前景。

4. 免疫调节剂

作为治疗多发性骨髓瘤的主要药物, 如沙利度胺和来那度胺、泊马度胺等。

4.1. 沙利度胺

近年来, 有研究显示, 以沙利度胺为代表的免疫调节剂对多发性骨髓瘤的治疗有很大的帮助, 对多发性骨髓瘤的生存也有很大的帮助。沙利度胺对多发性骨髓瘤是一种有效的药物, 它可以抑制血管生成, 调节细胞因子, 进行免疫调节等, 从而提高细胞免疫能力, 从而达到杀伤瘤细胞、促进细胞凋亡的目的[32]。朱小凤等[33]对老年多发性骨髓瘤的临床效果和安全性进行了观察。研究过程中将老年多发性骨髓瘤患者随机分为对照组和试验组。2 组患者均给予长春新碱 + 吡柔比星 + 地塞米松磷酸钠联合应用。以上述结果为依据, 对照组迅速静脉注射硼替佐米; 试验组除常规治疗外, 加用沙利度胺片。结论: 硼替佐米注射剂与沙利度胺片联合应用于老年多发性骨髓瘤, 具有明显地提高免疫系统功能和降低药物副作用的作用。国内外已有研究显示, 地塞米松与硼替佐米、沙利度胺联合使用能显著改善多发性骨髓瘤的疗效, 并能显著提高患者的生存率和生存质量。唐雪娟[34]对多发性骨髓瘤患者应用低剂量沙利度胺与常规化疗的疗效进行了比较。试验选择 80 例多发性骨髓瘤病人, 将其随机分成两组, 对照组采用常规化疗, 观察组采用低剂量的沙利度胺联合化疗。结果表明: 在严格遵循化疗指征的前提下, 低剂量沙利度胺与常规化疗结合, 副作用小, 疗效好, 术后复发率低。另外还有一些研究报告应用了沙利度胺, 地塞米松, 环磷酰胺, 依托泊苷, 顺铂方案, 对预后较差的多发性骨髓瘤患者, 加入沙利度胺方案的有效率明显提高[35]。

4.2. 来那度胺

来那度胺是在 2004 年开发的, 它是沙利度胺的衍生物。FDA 在 2006 年批准了来那度胺, 并对至少接受了一线治疗的多发性骨髓瘤患者进行了临床试验。FDA 在 2015 年将其用于治疗多发性骨髓瘤。近年来, 来那度胺在国外的应用非常广泛。在 2013 年, 我国批准了来那度胺, 主要用于治疗二线及以上的多发性骨髓瘤。来那度胺是一种新型的免疫调节药物, 具有较好的抗炎症反应、抑制血管生成、免疫调节等功能。

4.3. 泊马度胺

泊马度胺是第三代免疫调节药物, 是沙利度胺的衍生物。于 2013 年被 FDA 批准用于至少经过两种治疗无效(包括来那度胺和硼替佐米)和最后一次治疗后 60 d 内病情恶化的患者。目前, 对于来那度胺耐药性的多发性骨髓瘤患者, 使用泊马度胺和低剂量地塞米松作为标准的治疗方法。目前有些研究机构正在进行硼替佐米与地塞米松联合使用泊马度胺的最大耐受性和最优给药方案的研究, 以及与泊马度胺、环磷酰胺或多柔比星的一期临床试验。已有研究显示, 在多发性骨髓瘤病人中, 使用泊马度胺与地塞米松、环磷酰胺(PCD)联合使用具有较好的耐受性。已有研究显示, 泊马度胺联合地塞米松和克拉霉素能提高临床疗效, 改善整体反应, 延长病情控制期, 同时, 泊马度胺联合地塞米松和克拉霉素都是口服药物, 便于病人接受。泊马度胺联合地塞米松和硼替佐米联合治疗多发性骨髓瘤的早期临床试验效果明显, 且对高危人群效果良好, 提示泊马度胺联合地塞米松和硼替佐米联合治疗可以部分克服高风险的基因变异。泊马度胺与地塞米松和伊沙佐米是一种具有很好的耐受性和疗效的口服制剂。已有研究显示, 该疗法能改善病人的耐受能力, 并能延长病人的生存期。另外还有一些研究显示, 泊马度胺与地塞米松、DARA 联合治疗的 ORR 显著增加, PFS 和 OS 时间也显著增加, 显示了较好的治疗效果。目前三联疗法对多发性骨髓瘤有良好的临床效果。

5. 造血干细胞移植

造血干细胞移植是一项新的血液病治疗技术。骨髓瘤造血干细胞主要有: 自体造血干细胞、异基因造血干细胞、非清髓性造血干细胞等。近几年, 由于自体造血干细胞移植和新的靶向治疗, 多发性骨髓瘤病人的存活率和无进展生存率都有所增加。目前已有的研究显示, 早期自体造血干细胞移植与新的药物联合治疗效果较好。目前, 对于 65 岁以下的可接受移植的新确诊的多发性骨髓瘤, 大剂量后自体造血干细胞移植加来那度胺维持疗法是一种标准的治疗方案[36]。目前有研究针对新确诊的多发性骨髓瘤患者, 采用自体造血干细胞移植与新药化学疗法相结合的方法, 对新确诊的多发性骨髓瘤患者的疗效、生存和预后进行对比。回顾性分析了新诊断出的新的多发性骨髓瘤患者的临床数据, 并采用倾向性评分匹配方法, 对不同治疗组间混合因子进行了对比, 比较了不同治疗组间缓解深度、总生存期和无进展生存时间。结果表明, 在配对后, 移植患者的 CR 率明显高于未移植患者, 而在深度缓解和总体有效率方面, 两者之间没有显著性差异。最终得出结论: 在新药时代, 自体造血干细胞移植治疗较新药化疗提高了新诊断多发性骨髓瘤患者的 CR 率、延长了 OS。总之, 在新药时代, 与新药相比, 自体造血干细胞移植能提高 CR, 提高 OS 和 PFS 的潜在益处。目前, 自体造血干细胞在治疗多发性骨髓瘤方面具有很大的应用前景。

6. 单克隆抗体

6.1. 埃雷妥珠单抗

FDA 在 2015 年批准了埃雷妥珠单抗与来那度胺和地塞米松联合治疗 RRMM, 这些患者已经接受了

一到三线的治疗。有研究对[37]埃雷妥珠单抗与来那度胺、地塞米松联合应用于 RRMM 的疗效对比, 显示埃雷妥珠单抗与其它药物联合使用效果较好。

6.2. 达雷木单抗

FDA 已经同意在三线治疗的多发性骨髓瘤病人中使用达雷木单抗。

7. 小结

随着人们对多发性骨髓瘤的研究, 出现了许多新的治疗方法。目前, 通过多药结合、细胞免疫治疗等科学、有效的方法, 积极寻求最佳的治疗方法, 以期能有效地改善病人的生存质量, 为更多的多发性骨髓瘤病人带来新的希望。

参考文献

- [1] Walker, B.A., *et al.* (2018) Identification of Novel Mutational Drivers Reveals Oncogene Dependencies in Multiple Myeloma. *Blood*, **132**, 587-597. <https://doi.org/10.1182/blood-2018-08-870022>
- [2] Uamani, S.Z., Diel, J., Ito, T., Mehra, M., Khan, I. and Lam, A. (2017) Daratumumab Monotherapy Compared with Historical Control Data in Heavily Pretreated and Highly Refractory Patients with Multiple Myeloma: An Adjusted Treatment Comparison. *American Journal of Hematology*, **92**, e146-e152. <https://doi.org/10.1002/ajh.24781>
- [3] 黄月华, 潘峻. 硼替佐米的作用机制、临床应用及其疗效研究进展[J]. 实用诊断与治疗杂志, 2008(4): 280-282.
- [4] Guerrero-Garcia, T.A., Mogollon, R.J. and Castillo, J.J. (2017) Bortezomib in Plasmablastic Lymphoma: A Glimpse of Hope for a Hard-to-Treat Disease. *Leukemia Research*, **62**, 12-16. <https://doi.org/10.1016/j.leukres.2017.09.020>
- [5] 索传健, 周嘉俊, 顾民, 谭若芸. 硼替佐米通过下调 smad 泛素化调节因子 2 拮抗 TNF- α 诱导的肾小管上皮细胞表型转分化[J]. 中华器官移植杂志, 2018, 39(4): 232-237.
- [6] 钟启, 刘爽, 朱阳敏, 谭友平, 郑丽玲, 欧瑞明. 异环磷酰胺、多柔比星脂质体、地塞米松联合方案对复发/难治多发性骨髓瘤有无髓外浆细胞瘤患者的疗效对比[J]. 中国医师进修杂志, 2018, 41(4): 329-332.
- [7] 王欢, 赵真, 张滔, 马清, 血液, 熊梅. 硼替佐米联合地塞米松治疗老年多发性骨髓瘤的疗效及对免疫抑制因子、免疫细胞水平的影响[J]. 海南医学院学报, 2017, 23(2): 232-235.
- [8] 李俊, 刘英杰, 宋庆. 硼替佐米为主的化疗方案联合苯达莫司汀治疗多发性骨髓瘤的临床研究[J]. 中国实用医刊, 2020, 47(13): 95-99.
- [9] Xu, M. (2017) Immunomodulatory Drugs (IMiDs) in Multiple Myeloma: Mechanism of Action and Clinical Implications. Boston University, Boston.
- [10] Richardson, P.G., Weller, E., Lonial, S., *et al.* (2010) Lenalidomide, Bortezomib, and Dexamethasone Combination Therapy in Patients with Newly Diagnosed Multiple Myeloma. *Blood*, **116**, 679-686. <https://doi.org/10.1182/blood-2010-02-268862>
- [11] Zhou, L., Yu, W., Jayabalan, D.S., *et al.* (2020) Caspase-8 Inhibition Prevents the Cleavage and Degradation of E3 Ligase Substrate Receptor Cereblon and Potentiates Its Biological Function. *Frontiers in Cell and Developmental Biology*, **8**, Article 605989. <https://doi.org/10.3389/fcell.2020.605989>
- [12] Zhou, L., Huang, X., Niesvizky, R., Pu, Z. and Xu, G. (2021) Caspase-8 Regulates the Anti-Myeloma Activity of Bortezomib and Lenalidomide. *American Society for Pharmacology and Experimental Therapeutics*, **379**, 303-309. <https://doi.org/10.1124/jpet.121.000818>
- [13] Siegel, D., Martin, T., Nooka, A., *et al.* (2013) Integrated Safety Profile of Single-Agent Carfilzomib: Experience from 526 Patients Enrolled in 4 Phase II Clinical Studies. *Haematologica*, **98**, 1753-1761. <https://doi.org/10.3324/haematol.2013.089334>
- [14] Kuhn, D.J., Voorhees, P.M., Strader, J.S., *et al.* (2005) Potent Activity of a Novel, Irreversible Inhibitor of the Ubiquitin-Proteasome Pathway against Pre-Clinical Models of Multiple Myeloma. *Blood*, **106**, 1576. <https://doi.org/10.1182/blood.V106.11.1576.1576>
- [15] Bal, S., Landau, H., Shah, G., *et al.* (2020) Stem Cell Mobilization and Autograft Minimal Residual Disease Negativity with Novel Induction Regimens in Multiple Myeloma. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*, **26**, 1394-1401. <https://doi.org/10.1016/j.bbmt.2020.04.011>
- [16] 罗涛, 夏海龙. 卡非佐米治疗多发性骨髓瘤的疗效及安全性的系统评价[J]. 中国实验血液学杂志, 2019, 27(6):

- 1887-1893. <https://doi.org/10.19746/j.cnki.issn1009-2137.2019.06.029>
- [17] Richardson, P.G., Baz, R., Wang, M., *et al.* (2014) Phase 1 Study of Twice-Weekly Ixazomib, an Oral Proteasome Inhibitor, in Relapsed/Refractory Multiple Myeloma Patients. *Blood*, **124**, 1038-1046. <https://doi.org/10.1182/blood-2014-01-548826>
- [18] Kumar, S.K., Laplant, B., Roy, V., *et al.* (2015) Phase 2 Trial of Ixazomib in Patients with Relapsed Multiple Myeloma Not Refractory to Bortezomib. *Blood Cancer Journal*, **5**, e338. <https://doi.org/10.1038/bcj.2015.60>
- [19] Moreau, P., Masszi, T., *et al.* (2016) Oral Ixazomib, Lenalidomide, and Dexamethasone for Multiple Myeloma. *The New England Journal of Medicine*, **374**, 1621-1634. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1516282>
- [20] Hou, J., Jin, J., Xu, Y., *et al.* (2017) Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Phase III Study of Ixazomib Plus Lenalidomide-Dexamethasone in Patients with Relapsed/Refractory Multiple Myeloma: China Continuation Study. *Journal of Hematology & Oncology*, **10**, Article No. 137. <https://doi.org/10.1186/s13045-017-0501-4>
- [21] Kumar, S.K., Buadi, F.K., Betsy, L.P., *et al.* (2018) Phase 1/2 Trial of Ixazomib, Cyclophosphamide and Dexamethasone in Patients with Previously Untreated Symptomatic Multiple Myeloma. *Blood Cancer Journal*, **8**, Article No. 70. <https://doi.org/10.1038/s41408-018-0106-3>
- [22] Richardson, P.G., Hofmeister, C.C., Rosenbaum, C.A., *et al.* (2018) Twice-Weekly Ixazomib in Combination with Lenalidomide-Dexamethasone in Patients with Newly Diagnosed Multiple Myeloma. *British Journal of Haematology*, **182**, 231-244. <https://doi.org/10.1111/bjh.15394>
- [23] Spencer, A., Harrison, S., Zonder, J., *et al.* (2018) A Phase 1 Clinical Trial Evaluating Marizomib, Pomalidomide and Low-Dose Dexamethasone in Relapsed and Refractory Multiple Myeloma (NPI-0052-107): Final Study Results. *British Journal of Haematology*, **180**, 41-51. <https://doi.org/10.1111/bjh.14987>
- [24] Badros, A., Singh, Z., Dhakal, B., *et al.* (2017) Marizomib for Central Nervous System-Multiple Myeloma. *British Journal of Haematology*, **177**, 221-225. <https://doi.org/10.1111/bjh.14498>
- [25] Carpenter, R.O., Evbuomwan, M.O., Pit Taluga, S., *et al.* (2013) B-Cell Maturation Antigen Is a Promising Target for Adoptive T-Cell Therapy of Multiple Myeloma. *Clinical Cancer Research*, **19**, 2048-2060.
- [26] Ali, S.A., Shi, V., Maric, I., *et al.* (2016) T Cells Expressing an Anti-B-Cell Maturation Antigen Chimeric Antigen Receptor Cause Remissions of Multiple Myeloma. *Blood*, **128**, 1688-1700.
- [27] Zhao, W.-H., Liu, J., Wang, B.-Y., *et al.* (2018) A Phase 1, Open-Label Study of LCAR-B38M, a Chimeric Antigen Receptor T Cell Therapy Directed against B Cell Maturation Antigen, in Patients with Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. *Journal of Hematology & Oncology*, **11**, Article No. 141.
- [28] Drent, E., Themeli, M., Poels, R., *et al.* (2017) A Rational Strategy for Reducing On-Target Off-Tumor Effects of CD38-Chimeric Antigen Receptors by Affinity Optimization. *Molecular Therapy*, **25**, 1946-1958.
- [29] Tang, F., Lu, Y., Ge, Y., Shang, J. and Zhu, X. (2020) Infusion of Chimeric Antigen Receptor T Cells against Dual Targets of CD19 and B-Cell Maturation Antigen for the Treatment of Refractory Multiple Myeloma. *Journal of International Medical Research*, **48**, 112-119. <https://doi.org/10.1177/0300060519893496>
- [30] Levin, A.G., Slobodkin, M.R., Waks, T., *et al.* (2020) Treatment of Multiple Myeloma Using Chimeric Antigen Receptor T Cells with Dual Specificity. *Cancer Immunology Research*, **8**, 1485-1495.
- [31] Wang, X., Walter, M., Urak, R., *et al.* (2018) Lenalidomide Enhances the Function of CS1 Chimeric Antigen Receptor-Redirected T Cells against Multiple Myeloma. *Clinical Cancer Research*, **24**, 106-119. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-17-0344>
- [32] 王芳侠, 李月, 曹星梅, 张王刚, 古流芳. 沙利度胺联合改良 VAD 方案治疗多发性骨髓瘤临床疗效观察[J]. 现代肿瘤医学, 2015, 23(17): 2495-2497.
- [33] 朱小凤, 李晓明, 唐君玲. 沙利度胺片联合硼替佐米注射剂治疗老年多发性骨髓瘤患者的临床研究[J]. 中国临床药理学杂志, 2020, 36(15): 2225-2228. <https://doi.org/10.13699/j.cnki.1001-6821.2020.15.019>
- [34] 唐雪娟, 任莉. 低剂量沙利度胺联合常规化疗治疗多发性骨髓瘤的临床分析[J]. 中国生化药物杂志, 2014, 34(4): 113-115.
- [35] Barlogie, B. (2001) Introduction to Therapies in Multiple Myeloma. *Seminars in Hematology*, **38**, 201-202. [https://doi.org/10.1016/S0037-1963\(01\)90010-1](https://doi.org/10.1016/S0037-1963(01)90010-1)
- [36] Moreau, P., Miguel, J.S., Sonneveld, P., *et al.* (2017) Multiple Myeloma: ESMO Clinical Practice Guidelines for Diagnosis, Treatment and Follow-Up. *Annals of Oncology*, **28**, iv52-iv61. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdx096>
- [37] Dimopoulos, M.A., Sagar, L., Betts, K.A., *et al.* (2018) Elotuzumab Plus Lenalidomide and Dexamethasone in Relapsed/Refractory Multiple Myeloma: Extended 4-Year Follow-Up and Analysis of Relative Progression-Free Survival from the Randomized ELOQUENT-2 Trial. *Cancer*, **124**, 4032-4043. <https://doi.org/10.1002/cncr.31680>