

含小剂量硼替佐米的三药联合方案治疗老年多发性骨髓瘤的临床研究[△]

陈园园*,李英华,王东梅,孟真,刘珊,郭素青(哈励逊国际和平医院血液科,河北衡水 053000)

中图分类号 R979.5 文献标志码 A 文章编号 1672-2124(2022)06-0696-04

DOI 10.14009/j.issn.1672-2124.2022.06.014

摘要 目的:探讨含小剂量硼替佐米的三药联合方案治疗老年多发性骨髓瘤的临床疗效。方法:选取2016年9月至2019年12月于该院就诊的老年(年龄 ≥ 60 岁)多发性骨髓瘤患者100例,根据用药方案随机分为观察组(49例)和对照组(51例)。两组患者均给予硼替佐米、沙利度胺(100 mg/d,第1—28日口服)和地塞米松(20 mg/d,第1—2、4—5、8—9和11—12日给药);其中观察组患者的方案为硼替佐米0.7 mg/m²,第1、4、8和11日给药;对照组患者的方案为硼替佐米1.3 mg/m²,第1、4、8和11日给药。1个疗程为28 d。比较两组患者治疗前、治疗3个疗程后的血常规、免疫功能、胸苷激酶1(TK1)及乳酸脱氢酶(LDH)水平,比较临床疗效、不良反应发生情况和远期生存指标的差异。结果:治疗后,两组患者血清CD4⁺T细胞、自然杀伤细胞水平较治疗前明显升高,CD8⁺T细胞及调节性T细胞水平较治疗前明显降低,骨髓瘤细胞、TK1及LDH水平较治疗前明显降低,差异均有统计学意义($P < 0.05$);治疗后,两组患者上述指标水平比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$)。观察组患者的总有效率为46.94%(23/49),对照组的为60.78%(31/51),两组的差异无统计学意义($P = 0.228$)。两组患者总生存率的差异无统计学意义($P > 0.05$);但观察组患者出现带状疱疹、周围神经病和胃肠道反应等不良反应的发生率更低,与对照组比较,差异有统计学意义($P < 0.05$)。结论:含小剂量硼替佐米的三药联合方案治疗老年多发性骨髓瘤患者的临床效果与标准剂量硼替佐米的三药联合方案相当,而周围神经病、胃肠道反应等不良反应发生率明显降低,且能明显改善患者血常规、免疫功能,降低肿瘤负荷,安全性更高。

关键词 多发性骨髓瘤; 硼替佐米; 沙利度胺; 临床研究

Three-Drug Combination Regimen Containing Low-Dose Bortezomib in the Treatment of Elderly Multiple Myeloma[△]

CHEN Yuanyuan, LI Yinghua, WANG Dongmei, MENG Zhen, LIU Shan, GUO Suqing (Dept. of Hematology, Harrison International Peace Hospital, Hebei Hengshui 053000, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE:** To explore the clinical efficacy of three-drug combination regimen containing low-dose bortezomib in the treatment of elderly multiple myeloma. **METHODS:** A total of 100 elderly patients (≥ 60 years) with multiple myeloma admitted into our hospital from Sept. 2016 to Dec. 2019 were randomly divided into the observation group ($n = 49$) and the control group ($n = 51$) according to different medication regimen. Both groups were given bortezomib, thalidomide (100 mg/d, orally, from the 1st to the 28th day) and dexamethasone (20 mg/d, from the 1st to the 2nd, 4th to 5th, 8th to 9th, and 11th to 12th day). The observation group was given bortezomib 0.7 mg/m² on the 1st, 4th, 8th and 11th day, while the control group received bortezomib 1.3 mg/m² on the 1st, 4th, 8th and 11th day. One course of treatment was 28 d. Blood routine, immune function, thymidine kinase 1(TK1) and lactate dehydrogenase (LDH) levels were compared between two groups before treatment and after treatment of 3 courses. Differences of clinical efficacy, occurrence of adverse drug reactions and long-term survival indicators were compared. **RESULTS:** After treatment, the levels of serum CD4⁺T cells and natural killer cells in two groups were significantly higher than those before treatment, the levels of CD8⁺T cells and Treg cells were significantly lower than those before treatment, and the levels of myeloma cells, TK1 and LDH were significantly lower than those before treatment, the differences were statistically significant ($P < 0.05$); there was no significant difference between two groups after treatment ($P > 0.05$). The total effective rate of the observation group was 46.94% (23/49), and that of the control group was 60.78% (31/51), with no statistically significant difference ($P = 0.228$). There was no significant difference in overall survival rate between two groups ($P > 0.05$). However, the incidence of adverse drug reactions such as herpes zoster, peripheral neuropathy and gastrointestinal reactions was lower in the observation group, and the difference was statistically significant compared with the control group ($P < 0.05$). **CONCLUSIONS:** Compared with the standard dose of bortezomib, the three-drug combination regimen containing low-dose bortezomib has similar

△ 基金项目:河北省医学科学研究重点课题计划项目(No. 20171220);衡水市科学技术研究与发展计划项目(No. 2016014097Z)

* 主治医师。研究方向:多发性骨髓瘤等恶性血液病。E-mail:yuanyuan0229@163.com

clinical effects in the treatment of elderly multiple myeloma, and the incidence of adverse drug reactions such as peripheral neuropathy and gastrointestinal reactions decrease significantly, and can significantly improve the blood routine, immune function, reduce the tumor burden with higher safety.

KEYWORDS Multiple myeloma; Bortezomib; Thalidomide; Clinical research

多发性骨髓瘤(multiple myeloma, MM)为多发生于老年人的恶性血液肿瘤,因为恶性增生的骨髓瘤细胞在骨髓中生成许多异常的单克隆免疫球蛋白,引起贫血、多发骨疼痛和肾功能异常等^[1]。随着免疫调节剂和蛋白酶体抑制剂的问世,MM的疗效取得了跨越式的发展和提高^[2]。第1代蛋白酶体抑制剂硼替佐米具有显著的抗骨髓瘤活性,能促使骨髓瘤细胞凋亡,大大改善了MM患者的治疗效果和生存期^[3]。沙利度胺为临床常用的第1代免疫调节剂,在免疫功能调控、造血因子形成等方面都能发挥重要的生理功能^[4]。硼替佐米、沙利度胺联合地塞米松作为MM的一线治疗方法,解决了许多骨髓瘤患者骨痛、贫血等症状,但是部分老年患者在应用标准剂量硼替佐米的过程中出现了严重影响生活质量的不良反应^[5]。本研究旨在探讨含较小剂量硼替佐米的三药联合方案治疗老年骨髓瘤的临床疗效,现报告如下。

1 资料与方法

1.1 资料来源

医院医学伦理委员会已通过本研究方案(伦理号为2016-1-022<市>)。选取2016年9月至2019年12月于我院就诊的老年(年龄 ≥ 60 岁)MM患者100例,均已完善骨髓细胞形态学、免疫分型、骨髓活检、染色体及荧光原位杂交等检查,均符合2016年世界卫生组织关于MM的诊断标准^[6]。纳入标准:年龄 ≥ 60 岁;既往无严重的心、肺、肝、肾等脏器基础病;均签知情同意书。排除标准:合并其他血液系统恶性肿瘤者;合并自身免疫性疾病者;合并精神心理疾病者;不服从安排者。采用随机信封法将患者分为对照组(51例)和观察组(49例),两组患者的一般资料相似,具有可比性,见表1。

表1 两组患者一般资料比较

项目	指标	观察组(n=49)	对照组(n=51)	P
年龄/($\bar{x}\pm s$,岁)		67.30 \pm 5.20	68.60 \pm 6.31	0.328
性别/例	男性	26	25	0.512
	女性	23	26	
诊断类型/例	免疫球蛋白(Ig)G型	21	22	0.868
	IgA型	15	17	
	IgD型	2	3	
	轻链型	8	7	
	不分型	3	2	
Durie-Salmon分期/例	I—II期	21	27	0.117
	III期	28	24	
国际分期体系分期/例	I—II期	24	28	0.288
	III期	25	23	

1.2 方法

两组患者均给予硼替佐米(规格:1 mg)、沙利度胺(规格:25 mg;剂量100 mg/d,第1—28日,口服)和地塞米松(规格:25 mg;剂量20 mg/d,第1—2、4—5、8—9和11—12日,静脉注射给药)进行诱导缓解治疗。对照组患者给予硼替佐米1.3 mg/m²,第1、4、8和11日,皮下注射给药;观察组患者给予

硼替佐米0.7 mg/m²,第1、4、8和11日,皮下注射给药。1个疗程为28 d,治疗3个疗程后评价疗效,后进行巩固和维持治疗。

1.3 观察指标

比较两组患者治疗前、治疗3个疗程后血常规、免疫功能、临床疗效、胸苷激酶1(TK1)及乳酸脱氢酶(LDH)水平、不良反应发生情况和远期生存指标的差异。(1)免疫功能:应用流式细胞仪行特异性抗体标记测定患者治疗前后的CD4⁺T细胞、CD8⁺T细胞、自然杀伤(NK)细胞和调节性T细胞(Treg)水平。(2)血象:于治疗前后比较两组患者血红蛋白、骨髓瘤细胞水平变化。(3)TK1、LDH:应用800TS型全自动酶标仪,采用酶联免疫吸附法测定患者治疗前后TK1、LDH水平变化。(4)不良反应:治疗期间记录两组患者感染、胃肠道反应、周围神经病、带状疱疹和骨髓抑制等不良反应的发生情况。不良反应分类分级参考查尔森合并症指数评分系统^[7]。(5)生存情况:随访时间6~45个月,记录两组患者的总生存期(OS)。OS指从诊断日起至任何原因的死亡或者最后随访日的时间。

1.4 疗效评定标准

采用2016年国际骨髓瘤工作组标准评价疗效^[8],分为完全缓解(CR)、部分缓解(PR)、疾病稳定(SD)和疾病进展(PD)。CR:血清和尿的免疫固定电泳(IFE)均为阴性;PR:血清M蛋白减少 $\geq 50\%$,24 h尿M蛋白减少 $\geq 90\%$ 或降至 <200 mg/24 h;SD:不符合CR、PR及PD等标准;PD:至少应符合以下1项,(1)血清M蛋白升高 $\geq 25\%$ (升高绝对值须 ≥ 5 g/L),若基线血清M蛋白 ≥ 50 g/L,M蛋白增加 ≥ 10 g/L即可;(2)尿M蛋白升高 $\geq 25\%$ (升高绝对值须 ≥ 200 mg/24 h);(3)若血清和尿M蛋白无法检出,则要求血清受累与非受累血清游离轻链之间的差值增加 $\geq 25\%$ (增加绝对值须 >100 mg/L);(4)骨髓浆细胞比例升高 $\geq 25\%$ (增加绝对值 $\geq 10\%$);(5)原有骨病变或软组织浆细胞瘤增大 $\geq 25\%$,或出现新溶骨性病变或软组织浆细胞瘤;(6)出现与浆细胞异常增殖相关的高钙血症(校正后血钙 >2.8 mmol/L或11.5 mg/dL)。总有效率=(CR病例数+PR病例数)/总病例数 $\times 100\%$ 。

1.5 统计学方法

采用SPSS 19.0软件进行统计学分析,临床疗效等计数资料采用率(%)表示,组间比较应用 χ^2 检验;免疫功能指标、TK1及LDH水平等计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,进行配对t检验或独立t检验,组间比较采用方差分析;检验水准 $\alpha=0.05$, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。生存分析按照Kaplan-Meier法进行两组患者生存曲线的绘制,组间率(%)的比较采用Log-rank检验。

2 结果

2.1 两组患者免疫功能比较

治疗前,两组患者细胞免疫指标水平的差异均无统计学意义($P>0.05$)。治疗后,两组患者血清CD4⁺T细胞、NK细胞

水平较治疗前明显升高,CD8⁺T 细胞、Treg 细胞水平较治疗前明显降低,差异均有统计学意义($P < 0.05$);治疗后,观察组患者上述细胞免疫指标水平与对照组相比,差异均无统计学意义($P > 0.05$),见表 2。

表 2 两组患者治疗前后细胞免疫功能指标水平比较 ($\bar{x} \pm s$, pg/mL)

Tab 2 Comparison of inflammatory factors between two groups before and after treatment ($\bar{x} \pm s$, pg/mL)

组别	时间	CD4 ⁺ T 细胞	CD8 ⁺ T 细胞	NK 细胞	Treg 细胞
观察组(n=49)	治疗前	42.37±2.14	35.23±3.75	14.28±1.96	8.62±2.63
	治疗后	43.29±1.96	32.65±2.03	17.43±2.56	6.23±1.98
对照组(n=51)	治疗前	41.85±4.53	36.47±1.78	13.92±3.43	7.59±1.73
	治疗后	44.74±3.78	31.53±2.64	18.26±2.71	5.43±2.82

2.2 两组患者血红蛋白、骨髓瘤细胞、TK1 及 LDH 水平变化比较

治疗前,两组患者的血红蛋白、骨髓瘤细胞、TK1 及 LDH 水平的差异均无统计学意义($P > 0.05$)。两组患者治疗后血红蛋白均较治疗前明显升高,差异有统计学意义($P < 0.05$),对照组与观察组相比差异无统计学意义($P > 0.05$);治疗后,两组患者的骨髓瘤细胞水平、TK1 和 LDH 较本组治疗前明显降低,差异均有统计学意义($P < 0.05$),但组间比较的差异无统计学意义($P > 0.05$),见表 3。

表 3 两组患者治疗前后血红蛋白、骨髓瘤细胞、TK1 及 LDH 水平变化比较 ($\bar{x} \pm s$)

Tab 3 Comparison of hemoglobin and myeloma level and TK1 and LDH between two groups before and after treatment ($\bar{x} \pm s$)

组别	时间	血红蛋白/(g/L)	骨髓瘤细胞/%	TK1/(pmol/L)	LDH/(U/L)
观察组(n=49)	治疗前	72.32±8.19	56.34±4.86	6.57±0.29	395.14±23.78
	治疗后	94.54±6.93	7.39±6.92	2.56±0.83	197.83±21.96
对照组(n=51)	治疗前	70.66±7.43	59.81±5.25	7.84±0.52	383.25±31.16
	治疗后	99.18±8.54	4.19±7.26	1.25±0.66	146.62±28.93

2.3 两组患者临床疗效比较

治疗后,观察组患者的总有效率为 46.94% (23/49),对照组为 60.78% (31/51),两组的差异无统计学意义($P > 0.05$);观察组患者的 CR 率为 24.49% (12/49),对照组为 35.29% (18/51),两组的差异无统计学意义($P > 0.05$),见表 4。

表 4 两组患者临床疗效比较 [例 (%)]

Tab 4 Comparison of clinical efficacy between two groups [cases (%)]

组别	CR	PR	SD	PD	总有效
观察组(n=49)	12 (24.49)	11 (22.45)	19 (38.78)	7 (14.29)	23 (46.94)
对照组(n=51)	18 (35.29)	13 (25.49)	15 (29.41)	5 (9.80)	31 (60.78)
χ^2	1.729	2.873	2.723	2.929	1.929
P	0.273	0.090	0.099	0.084	0.228

2.4 两组患者不良反应发生情况比较

治疗过程中,两组患者每疗程化疗后均发生了不同程度的感染、胃肠道反应、骨髓抑制及带状疱疹等不良反应。两组患者骨髓抑制率、感染率的差异无统计学意义($P > 0.05$);而观察组患者胃肠道反应、疱疹和周围神经病的发生率较对照组降低,差异均有统计学意义($P < 0.05$),见表 5。

2.5 两组患者的生存分析

观察组患者中位 OS 为 18 个月;对照组患者中位 OS 为

表 5 两组患者不良反应发生情况比较 [例 (%)]

Tab 5 Comparison of adverse drug reactions between two groups [cases (%)]

组别	骨髓抑制	感染	周围神经病	带状疱疹	胃肠道反应
观察组(n=49)	4 (8.16)	8 (16.33)	7 (14.29)	4 (8.16)	5 (10.20)
对照组(n=51)	6 (11.76)	12 (23.53)	18 (35.29)	12 (23.53)	13 (25.49)
χ^2	0.092	0.904	5.619	4.390	3.956
P	0.516	0.454	0.015	0.033	0.041

19 个月,两组患者 OS 的差异无统计学意义($P > 0.05$),见图 1。

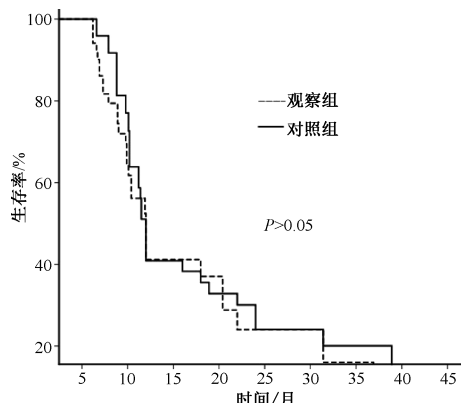


图 1 两组患者 OS 生存曲线比较

Fig 1 Comparison of OS curves between two groups

3 讨论

MM 的特点是骨髓异常增殖的浆细胞产生大量单克隆免疫球蛋白或轻链,蛋白酶体抑制剂+免疫调节剂+地塞米松为其最主要的治疗方案,能明显改善患者的贫血、骨痛等一系列症状,改善免疫状态,延长生存期^[9-10]。但对于老年患者,因机体机能衰退且免疫功能低下,化疗药的毒性对其影响更明显^[11]。国内外研究结果发现,减量硼替佐米(1.0 mg/m² 或 0.8~1.1 mg/m²)用于 MM 均取得了不错的总反应率^[12-13]。但对于老年人应用更低剂量硼替佐米的三药联合方案的疗效尚不清楚。本研究探讨小剂量硼替佐米+沙利度胺+地塞米松的三药联合方案治疗老年 MM 患者的疗效,旨在为患者提供一种经济、有效且可行的治疗方案,延迟病情进展,改善生活质量,进而延长生存期。

本研究结果表明,在 3 个疗程的硼替佐米联合沙利度胺及地塞米松治疗后,两组患者的骨髓瘤细胞水平较治疗前明显降低,患者的血红蛋白均较基础值明显升高,但观察组与对照组比较差异无统计学意义。分析认为,硼替佐米可有效降低核因子 κB 活性,抑制肿瘤细胞生长,诱导肿瘤细胞凋亡^[14]。而减低剂量的硼替佐米方案对老年患者同样受益。对照组(标准剂量硼替佐米)的三药联合方案的 CR 率、总有效率高于观察组(减低剂量硼替佐米),可能与病例数少或是剂量强度有关,但差异并无统计学意义($P > 0.05$),与文献报道相似^[15-16]。表明小剂量硼替佐米+沙利度胺+地塞米松方案与标准剂量硼替佐米+沙利度胺+地塞米松方案对于老年 MM 患者均具有显著的临床疗效。更为关键的是,在没有影响总有效率的基础上,小剂量硼替佐米方案更能显著降低 MM 患者胃肠道反应、带状疱疹及周围神经病反应的发生率,证实小剂

量硼替佐米方案的安全性更高^[17]。含小剂量硼替佐米的三联化疗方案尤其适合我国的老年 MM 患者。

TK1 与有丝分裂有关,并参与噬淀补救途径,且为关键酶之一,作为提示细胞增殖的敏感标志物,TK1 可初步判断肿瘤增殖速度^[18]。MM 患者血清 TK1 水平越高,肿瘤负荷越高,增殖速度越快,而化疗后血清 TK1 水平明显降低。本研究中,治疗后,观察组与对照组患者血清 TK1 水平比较,差异无统计学意义($P>0.05$),提示小剂量硼替佐米方案同样能显著降低肿瘤负荷,与文献报道相似^[19]。有研究结果表明,老年 MM 的发生与 Treg 细胞失衡等免疫功能状态异常相关^[20]。T 淋巴细胞异常会降低机体的抗肿瘤效果,因此,评价 T 淋巴细胞的功能可预测机体对治疗药物的反应。本研究结果显示,治疗前 MM 患者 CD4⁺、NK 细胞水平降低,CD8⁺、Treg 细胞水平升高;治疗后 CD4⁺、NK 细胞水平较前升高,CD8⁺、Treg 细胞水平较前降低,提示 MM 患者的免疫功能受到了抑制;且观察组与对照组的差异无统计学意义($P>0.05$),Leone 等^[21]的研究结果与本研究相近,提示硼替佐米、沙利度胺和地塞米松联合应用有效调节了 T 淋巴细胞水平,在改善机体免疫状态中均起了很重要作用。另外,Tacchetti 等^[22]的研究结果显示,沙利度胺和地塞米松与硼替佐米联合时明显改善了 MM 患者的总生存期。同时本研究探索了低剂量硼替佐米在老年 MM 中的应用,发现观察组患者 OS 与对照组相比,差异无统计学意义($P>0.05$),进一步证实了小剂量硼替佐米联合沙利度胺和地塞米松对老年 MM 患者具有低毒高效的作用。

综上所述,小剂量硼替佐米联合沙利度胺及地塞米松的三药方案治疗老年 MM 患者,不良反应少,并可有效改善患者的免疫状态,有效提高老年患者的生活质量及临床疗效,进而延长生存期。

参考文献

- [1] GODFREY J, BENSON D M Jr. The role of natural killer cells in immunity against multiple myeloma[J]. *Leuk Lymphoma*, 2012, 53(9): 1666-1676.
- [2] RAJKUMAR S V. Multiple myeloma: 2020 update on diagnosis, risk-stratification and management[J]. *Am J Hematol*, 2020, 95(5): 548-567.
- [3] LU J, LU J, CHEN W, et al. Clinical features and treatment outcome in newly diagnosed Chinese patients with multiple myeloma: results of a multicenter analysis[J]. *Blood Cancer J*, 2014, 4(8): e239.
- [4] MILLRINE D, KISHIMOTO T. A brighter side to thalidomide: its potential use in immunological disorders[J]. *Trends Mol Med*, 2017, 23(4): 348-361.
- [5] GIRI S, ARYAL M R, YU H, et al. Efficacy and safety of frontline regimens for older transplant-ineligible patients with multiple myeloma: a systematic review and meta-analysis[J]. *J Geriatr Oncol*, 2020, 11(8): 1285-1292.
- [6] BENNETT J M. Changes in the updated 2016: WHO classification of the myelodysplastic syndromes and related myeloid neoplasms[J]. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*, 2016, 16(11): 607-609.
- [7] CHARLSON M E, POMPEI P, ALES K L, et al. A new method of

classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation[J]. *J Chronic Dis*, 1987, 40(5): 373-383.

- [8] 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-e346.
- [9] ZANWAR S, NANDAKUMAR B, KUMAR S. Immune-based therapies in the management of multiple myeloma[J]. *Blood Cancer J*, 2020, 10(8): 84.
- [10] NAKAMURA K, SMYTH M J, MARTINET L. Cancer immunediting and immune dysregulation in multiple myeloma[J]. *Blood*, 2020, 136(24): 2731-2740.
- [11] MAPLES K T, JOSEPH N S, HARVEY R D. Current developments in the combination therapy of relapsed/refractory multiple myeloma[J]. *Expert Rev Anticancer Ther*, 2020, 20(12): 1021-1035.
- [12] MOREAU P, AVET-LOISEAU H, FACON T, et al. Bortezomib plus dexamethasone versus reduced-dose bortezomib, Thalidomide plus dexamethasone as induction treatment before autologous stem cell transplantation in newly diagnosed multiple myeloma[J]. *Blood*, 2011, 118(22): 5752-5758; quiz 5982.
- [13] 张颖颖, 夏瑞祥. 减低与标准剂量硼替佐米联合地塞米松治疗多发性骨髓瘤的疗效对比分析[J]. *安徽医药*, 2015, 19(5): 966-968.
- [14] YANG L, CHEN J, HAN X Y, et al. Pirh2 mediates the sensitivity of myeloma cells to bortezomib via canonical NF- κ B signaling pathway[J]. *Protein Cell*, 2018, 9(9): 770-784.
- [15] POPAT R, OAKERVEE H E, HALLAM S, et al. Bortezomib, doxorubicin and dexamethasone (PAD) front-line treatment of multiple myeloma: updated results after long-term follow-up[J]. *Br J Haematol*, 2008, 141(4): 512-516.
- [16] 陈园园, 李英华, 王东梅, 等. 低剂量硼替佐米为主的三联化疗在老年多发性骨髓瘤的疗效分析[J]. *中国实验血液学杂志*, 2020, 28(2): 535-539.
- [17] 陈中磊, 周进, 徐海燕. 不同剂量硼替佐米联合阿霉素及地塞米松治疗多发性骨髓瘤的疗效及安全性分析[J]. *肿瘤药学*, 2019, 9(4): 603-606, 611.
- [18] 江小蓉, 王瑜, 王莎莎. 肿瘤早期筛查中血清 TK1 与 CEA、AFP 可信性研究[J]. *河北医药*, 2018, 40(6): 819-822.
- [19] 张雯洁, 张启科, 魏小芳, 等. 胸苷激酶 1 在多发性骨髓瘤治疗及预后中的临床意义[J]. *临床荟萃*, 2019, 34(1): 68-71.
- [20] 范利平. 硼替佐米联合地塞米松对老年多发性骨髓瘤患者免疫功能的影响[J]. *实用中西医结合临床*, 2020, 20(4): 53-54.
- [21] LEONE P, DI LERNIA G, SOLIMANDO A G, et al. Bone marrow endothelial cells sustain a tumor-specific CD8⁺ T cell subset with suppressive function in myeloma patients[J]. *Oncoimmunology*, 2019, 8(1): e1486949.
- [22] TACCHETTI P, PANTANI L, PATRIARCA F, et al. Bortezomib, thalidomide, and dexamethasone followed by double autologous haematopoietic stem-cell transplantation for newly diagnosed multiple myeloma (GIMEMA-MMY-3006): long-term follow-up analysis of a randomised phase 3, open-label study[J]. *Lancet Haematol*, 2020, 7(12): e861-e873.

(收稿日期:2021-06-16 修回日期:2022-02-25)