

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2024.22.012
文章编号: 1005-8982 (2024) 22-0072-06

临床研究·论著

达雷妥尤单抗治疗复发难治性多发性骨髓瘤及对T细胞亚群、炎症因子、肿瘤相关因子的影响*

王明辉¹, 于航², 陈惠娟³, 张海燕⁴

(1. 海军第九七一医院 血液科, 山东 青岛 266071; 2. 解放军总医院第五医学中心 血液科, 北京 100039; 3. 海军第九七一医院 肿瘤科, 山东 青岛 266071; 4. 康复大学青岛中心医院 肿瘤科, 山东 青岛 266042)

摘要: **目的** 探讨达雷妥尤单抗对复发难治性多发性骨髓瘤(RRMM)患者的治疗效果, 及其对T细胞亚群、炎症因子、肿瘤相关因子等指标的影响。**方法** 选取2021年1月—2024年1月在海军第九七一医院、解放军总医院第五医学中心和康复大学青岛中心医院就诊的80例RRMM患者, 根据是否应用达雷妥尤单抗分为对照组和试验组, 每组40例。对照组接受VRD(硼替佐米、来那度胺和地塞米松)治疗, 试验组接受DVD(达雷妥尤单抗、硼替佐米、地塞米松)治疗。对比两组临床疗效、T细胞亚群水平[调节性T淋巴细胞(Treg)、CD3⁺、CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺]、炎症因子[转化生长因子-β(TGF-β)、干扰素-γ(IFN-γ)、白细胞介素-6(IL-6)、C反应蛋白(CRP)]、肿瘤相关因子[乳酸脱氢酶(LDH)、凋亡抑制蛋白Survivin、血管内皮生长因子(VEGF)、β₂-微球蛋白(β₂-MG)]、骨髓浆细胞、血红蛋白(Hb)、血清M蛋白、不良反应上的变化。**结果** 试验组总缓解率高于对照组($P < 0.05$)。试验组治疗前后Treg、CD3⁺、CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺的差值高于对照组($P < 0.05$)。试验组治疗前后TGF-β、IFN-γ、IL-6、CRP的差值高于对照组($P < 0.05$)。试验组治疗前后LDH、Survivin、VEGF、β₂-MG的差值高于对照组($P < 0.05$)。试验组治疗前后骨髓浆细胞、Hb、血清M蛋白的差值高于对照组($P < 0.05$)。两组患者白细胞减少、血小板减少、乏力、神经性头痛、胃肠道反应及周围神经病变比较, 差异均无统计学意义($P > 0.05$)。**结论** 达雷妥尤单抗联合硼替佐米和地塞米松治疗RRMM能有效改善患者的免疫调节、炎症反应、肿瘤抑制及骨髓功能, 同时具有较好的安全性, 值得在临床进一步推广应用。

关键词: 复发难治性多发性骨髓瘤; 达雷妥尤单抗; T细胞亚群

中图分类号: R733.3

文献标识码: A

Effects of daratumumab in treating relapsed and refractory multiple myeloma and its impact on T cell subsets, inflammatory factors, and tumor-associated factors*

Wang Ming-hui¹, Yu Hang², Chen Hui-juan³, Zhang Hai-yan⁴

(1. Department of Hematology, Navy 971 Hospital, Qingdao, Shandong 266071, China; 2. Department of Hematology, The Fifth Medical Center of the People's Liberation Army General Hospital, Beijing 100039, China; 3. Department of Oncology, Navy 971 Hospital, Qingdao, Shandong 266071, China; 4. Department of Oncology, Qingdao Central Hospital, University of Health and Rehabilitation Sciences, Qingdao, Shandong 266042, China)

Abstract: Objective To investigate the therapeutic effects of daratumumab in patients with relapsed and

收稿日期: 2024-05-14

* 基金项目: 山东省医药卫生科技发展计划项目(No: M-2022059)

[通信作者] 张海燕, E-mail: 13573834683@163.com; Tel: 13573834683

refractory multiple myeloma (RRMM) and its impact on T cell subsets, inflammatory factors, and tumor-associated factors. **Methods** A total of 80 RRMM patients treated at our hospitals from January 2022 to January 2024 were selected, and they were divided into a control group ($n = 40$) and an experimental group ($n = 40$) based on whether they received daratumumab. The control group received VRD (bortezomib, lenalidomide, and dexamethasone) treatment, while the experimental group received DVD (daratumumab, bortezomib, and dexamethasone) treatment. The clinical efficacy, T-cell subsets [frequencies of regulatory T cells (Treg), CD3⁺ T cells and CD4⁺ T cells, and the ratio of CD4⁺/CD8⁺ T cells], inflammatory factors [transforming growth factor- β (TGF- β), interferon- γ (IFN- γ), interleukin-6 (IL-6), and C-reactive protein (CRP)], tumor-associated factors [lactate dehydrogenase (LDH), survivin, vascular endothelial growth factor (VEGF), and β_2 -microglobulin (β_2 -MG)], frequency of bone marrow plasma cells, levels of hemoglobin (Hb) and serum M protein, and adverse effects were compared between the groups. **Results** The overall response rate in the experimental group was higher than that in the control group ($P < 0.05$). The differences in frequencies of Treg, CD3⁺ T cells and CD4⁺ T cells and the ratio of CD4⁺/CD8⁺ T cells before and after treatment in the experimental group were significantly higher than those in the control group ($P < 0.05$). The differences in levels of TGF- β , IFN- γ , IL-6, and CRP before and after treatment in the experimental group were greater than those in the control group ($P < 0.05$). The differences in levels of LDH, survivin, VEGF, and β_2 -MG before and after treatment in the experimental group were higher than those in the control group ($P < 0.05$). The differences in the frequency of bone marrow plasma cells and levels of Hb and serum M protein before and after treatment in the experimental group were higher than those in the control group ($P < 0.05$). There was no statistically significant difference between the groups in terms of incidence of leukopenia, thrombocytopenia, fatigue, neuropathic headache, gastrointestinal reactions, and peripheral neuropathy ($P > 0.05$). **Conclusions** The combination of daratumumab with bortezomib and dexamethasone for treating RRMM effectively improves immune regulation, inflammatory response, tumor suppression, and bone marrow function in patients while maintaining a good safety profile, making it a viable option for further clinical application.

Keywords: relapsed and refractory multiple myeloma; daratumumab; T cell subset

多发性骨髓瘤是一种起源于浆细胞的恶性肿瘤,浆细胞是人体免疫系统中负责产生抗体的成熟 B 细胞^[1]。多发性骨髓瘤在临床上主要表现为骨痛、贫血、肾功能损害和高钙血症等症状,影响患者的生活质量^[2]。化疗、放疗等传统治疗方法对复发难治性多发性骨髓瘤 (relapsed and refractory multiple myeloma, RRMM) 疗效有限。但近年来,靶向治疗和免疫治疗的进展为治疗提供了新的可能性。达雷妥尤单抗是一种针对 CD38 抗原的单克隆抗体,已被证实可以有效治疗多发性骨髓瘤^[3]。现有研究表明,达雷妥尤单抗能够提高 RRMM 患者的总生存率和无进展生存期^[4]。然而,关于其对免疫系统细胞亚群以及炎症和肿瘤相关因子的具体影响,研究仍较为有限,尤其是在实际临床应用中的安全性和耐受性评价。因此,本研究进一步探讨达雷妥尤单抗在治疗 RRMM 临床效果,并探究其对 T 细胞亚群、炎症因子、肿瘤相关因子等指标的影响。希望能够提供更多关于达雷妥尤单抗在 RRMM 治疗中的应用价值及其作用机制的证据,以便为未来的临床治疗提供科学依据。

1 资料与方法

1.1 研究对象

选取 2021 年 1 月—2024 年 1 月在海军第九七一医院、解放军总医院第五医学中心和康复大学青岛中心医院就诊的 80 例 RRMM 患者,根据是否应用达雷妥尤单抗分为对照组和试验组,每组 40 例。纳入标准:①满足《中国多发性骨髓瘤诊治指南(2015 年修订)》^[5]相关诊断标准;②已接受至少一种前线治疗方案后,疾病复发或未达到完全缓解;③具有完整的临床和实验室数据;④东部肿瘤协作组体能状态评分 0~2 分^[6];⑤已提供书面知情同意参与本研究。排除标准:①对研究用药物或相关辅助药物过敏;②有严重的心血管、肝脏或肾脏疾病;③近期内接受过其他临床试验或治疗可能影响本研究结果;④患其他活动性恶性疾病或重大精神疾病。两组性别构成、年龄、体质量指数、免疫分型、修订国际分期系统 (revised international staging system, R-ISS) 分期比较,经 χ^2 / t 检验,差异均无统计学意义 ($P > 0.05$),具有可比性。见表 1。

表 1 两组患者一般资料比较 (n=40)

组别	男/女/ 例	年龄/(岁, $\bar{x} \pm s$)	体质量指数/ (kg/m ² , $\bar{x} \pm s$)	免疫分型/例				R-ISS分期/例		
				免疫球蛋白G型	免疫球蛋白A型	免疫球蛋白D型	轻链型	I期	II期	III期
试验组	23/17	61.52 ± 7.32	24.96 ± 3.21	21	14	0	5	11	17	12
对照组	24/16	62.38 ± 6.47	25.34 ± 2.78	22	13	1	4	12	18	10
χ^2/t 值	0.052	0.5567	0.566		1.171				0.254	
P值	0.820	0.579	0.573		0.760				0.881	

1.2 方法

对照组接受VRD方案(硼替佐米+来那度胺+地塞米松磷酸钠注射液)联合治疗。硼替佐米(意大利BSP Pharmaceuticals公司,批准文号:J20171067,规格:3.5 mg)剂量为1.3 mg/m²,第1、4、8、11天皮下注射为1个疗程,每次给药间隔>72 h。来那度胺(山东齐鲁制药有限公司,批准文号:H20193115,规格25 mg/粒)25 mg/次(第1~21天)。地塞米松磷酸钠注射液(国药集团容生制药有限公司,批文号:H41020036,规格:1 mL:5 mg)剂量为40 mg,第1、4、8和11天静脉注射为1个疗程。

试验组接受DVD(达雷妥尤单抗+硼替佐米+地塞米松磷酸钠注射液)联合治疗。硼替佐米1.3 mg/m²第1、4、8和11天皮下给药为1个疗程;地塞米松40 mg,第1、4、8和11天静脉给药为1个疗程;达雷妥尤单抗(瑞士Cilag AG公司,批准文号:S20190030,规格400 mg/20 mL/瓶)治疗,剂量16 mg/kg,静脉滴注给药,第1~9周,每周1次,共9次,第10~24周,每3周1次,共5次,从第25周开始每4周1次。两组均治疗1个疗程。

1.3 观察指标

1.3.1 临床疗效 根据国际骨髓瘤工作组标准^[7],评估患者治疗前后的病情变化。严格完全缓解(strict complete response, sCR)要求除符合完全缓解(complete response, CR)条件外,骨髓无克隆性浆细胞,血清游离轻链比正常。CR指骨髓克隆性浆细胞<5%,无软组织肿瘤,免疫固定电泳阴性。非常好的部分缓解(very good partial response, VGPR)满足部分缓解(partial response, PR)标准,且免疫固定电泳阳性,但血清蛋白电泳未见M蛋白,或M蛋白降低>90%。PR为血清M蛋白减少>50%,骨髓内浆细胞减少>50%,软组织肿瘤直径减少>50%,无骨质病变进展。微小缓解(minor response, MR)定义为血清M蛋白减

少25%~49%,软组织肿瘤直径缩小25%~49%,无骨质病变进展。疾病稳定(stable disease, SD)不符合缓解或进展标准,且无新骨损伤。疾病进展(progressive disease, PD)为血清M蛋白升高>25%,骨髓浆细胞增多>25%,出现新软组织肿瘤或循环浆细胞增多超50%。总缓解率=(sCR+CR+VGPR+PR)/总例数×100%。

1.3.2 T细胞亚群水平 两组患者在治疗前、治疗1个疗程后,分别采集外周血样本。使用红细胞裂解液去除红细胞后,剩余白细胞被用于后续分析。标记处理包括抗CD3-FITC、抗CD4-PE、抗CD8-PerCP-Cy5.5和抗Treg-APC的应用,并在4℃、暗处孵化30 min。随后,样本在流式细胞分析仪(BD-FACB Calibu型,上海碧迪医疗器械有限公司)分析,以定量CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺和Treg细胞比例,特别注意CD4⁺/CD8⁺比率变化。使用流式细胞分析软件(Cell Quest)进行数据分析,评估治疗对T细胞亚群的具体影响。

1.3.3 炎症因子 两组患者治疗前、治疗1个疗程后,采用酶联免疫吸附试验(enzyme-linked immunosorbent assay, ELISA)测定血清转化生长因子-β(transforming growth factor-β, TGF-β)、干扰素-γ(Interferon-γ, IFN-γ)、白细胞介素-6(Interleukin-6, IL-6)、C反应蛋白(C-Reactive Protein, CRP)水平。TGF-β试剂盒购自北京中衫金桥生物技术有限公司,IFN-γ试剂盒购自深圳锦瑞生物科技有限公司,IL-6试剂盒购自瑞士罗氏集团,CRP试剂盒购自重庆博士泰生物科技有限公司。

1.3.4 肿瘤相关因子 两组患者治疗前、治疗1个疗程后,采用ELISA测定患者血清乳酸脱氢酶(lactate dehydrogenase, LDH)、凋亡抑制蛋白Survivin、血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)、β₂-微球蛋白(β₂-microglobulin,

β_2 -MG) 水平。LDH 试剂盒购自北京利德曼生化股份有限公司, Survivin 试剂盒购自上海酶联生物科技有限公司, VEGF 试剂盒购自上海雅吉生物科技有限公司, β_2 -MG 试剂盒购自重庆博士泰生物科技有限公司。

1.3.5 骨髓浆细胞、血红蛋白(Hemoglobin, Hb)、血清 M 蛋白 两组患者在治疗前、治疗 1 个疗程后, 使用流式细胞分析仪(XS-900i 型, 日本希森美康公司)测定骨髓浆细胞含量、血清血红蛋白(Hemoglobin, Hb)、血清 M 蛋白水平。

1.3.6 不良反应 观察并比较两组患者在治疗期间出现的白细胞减少、血小板减少、乏力、神经性头

痛、胃肠道反应及周围神经病变的发生率。

1.4 统计学方法

数据分析采用 SPSS 26.0 统计软件。计数资料以构成比或率(%)表示, 比较用 χ^2 检验; 计量资料均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示, 比较用 t 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者临床疗效比较

两组患者总缓解率比较, 经 χ^2 检验, 差异有统计学意义($\chi^2 = 4.013, P = 0.045$), 试验组高于对照组。见表 2。

表 2 两组患者总缓解率比较 [n=40, 例(%)]

组别	sCR	CR	VGPR	PR	MR	SD	PD	总缓解率
试验组	7(17.5)	10(25.0)	8(20.0)	7(17.5)	3(7.5)	4(10.0)	2(5.0)	33(82.5)
对照组	2(5.0)	8(20.0)	9(22.5)	6(15.0)	5(12.5)	6(15.0)	4(10.0)	25(62.5)

2.2 两组患者治疗前后 T 细胞亚群水平的变化

两组患者治疗前后 Treg、CD3⁺、CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺ 的差值比较, 经 t 检验, 差异均有统计学意义($P < 0.05$), 试验组均高于对照组。见表 3。

表 3 两组患者治疗前后 Treg、CD3⁺、CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺ 的差值比较 (n=40, $\bar{x} \pm s$)

组别	LDH 差值/ (u/L)	Survivin 差值/ (ng/L)	VEGF 差值/ (ng/L)	β_2 -MG 差值/ (mg/L)
试验组	50.30 \pm 25.95	38.67 \pm 7.75	58.72 \pm 12.60	4.84 \pm 0.90
对照组	20.01 \pm 4.86	31.76 \pm 10.20	47.79 \pm 17.96	3.37 \pm 1.84
t 值	7.256	3.412	3.151	4.539
P 值	0.000	0.001	0.002	0.000

2.3 两组患者治疗前后炎症因子水平的变化

两组患者治疗前后 TGF- β 、IFN- γ 、IL-6、CRP 的差值比较, 经 t 检验, 差异均有统计学意义($P < 0.05$), 试验组均高于对照组。见表 4。

2.4 两组患者治疗前后肿瘤相关因子水平的变化

两组患者治疗前后 LDH、Survivin、VEGF、 β_2 -MG 的差值比较, 经 t 检验, 差异均有统计学意义($P < 0.05$), 试验组均高于对照组。见表 5。

2.5 两组患者治疗前后骨髓浆细胞、Hb、血清 M 蛋白水平的变化

两组患者治疗前后骨髓浆细胞、Hb、血清 M 蛋

表 4 两组患者治疗前后 TGF- β 、IFN- γ 、IL-6、CRP 的差值比较 (n=40, $\bar{x} \pm s$)

组别	TGF- β 差值/ (ng/mL)	IFN- γ 差值/ (pg/mL)	IL-6 差值/ (pg/mL)	CRP 差值/ (mg/L)
试验组	0.93 \pm 0.29	59.34 \pm 8.72	6.64 \pm 0.83	119.12 \pm 13.33
对照组	0.53 \pm 0.05	4.97 \pm 1.99	2.14 \pm 0.71	103.40 \pm 19.25
t 值	8.597	38.446	26.057	4.246
P 值	0.000	0.000	0.000	0.000

表 5 两组治疗前后肿瘤相关因子的差值比较 (n=40, $\bar{x} \pm s$)

组别	LDH 差值/ (u/L)	Survivin 差值/ (ng/L)	VEGF 差值/ (ng/L)	β_2 -MG 差值/ (mg/L)
试验组	50.30 \pm 25.95	38.67 \pm 7.75	58.72 \pm 12.60	4.84 \pm 0.90
对照组	20.01 \pm 4.86	31.76 \pm 10.20	47.79 \pm 17.96	3.37 \pm 1.84
t 值	7.256	3.412	3.151	4.539
P 值	0.000	0.001	0.002	0.000

白的差值比较, 经 t 检验, 差异均有统计学意义($P < 0.05$), 试验组均高于对照组。见表 6。

2.6 两组患者不良反应比较

两组患者白细胞减少、血小板减少、乏力、神经性头痛、胃肠道反应及周围神经病变发生率比较, 经 χ^2 检验, 差异均无统计学意义($P > 0.05$)。见表 7。

表 6 两组患者治疗前后骨髓浆细胞、Hb、血清 M 蛋白的
差值比较 ($n=40, \bar{x} \pm s$)

组别	骨髓浆细胞 差值/%	Hb 差值/ (g/L)	血清 M 蛋白 差值/(g/L)
试验组	20.72 ± 6.83	23.66 ± 16.57	38.57 ± 7.37
对照组	17.55 ± 6.90	16.23 ± 14.60	33.95 ± 7.54
t 值	2.065	2.128	2.771
P 值	0.042	0.037	0.007

表 7 两组患者不良反应状况比较 [$n=40$, 例(%)]

组别	白细胞减少	血小板减少	乏力
试验组	2(5.00)	6(15.00)	4(10.00)
对照组	5(12.50)	8(20.00)	6(15.00)
χ^2 值	1.409	0.105	0.457
P 值	0.235	0.745	0.499

组别	神经性头痛	胃肠道反应	周围神经病变
试验组	3(7.50)	3(7.50)	11(27.50)
对照组	6(15.00)	5(12.50)	13(32.50)
χ^2 值	1.127	0.556	0.238
P 值	0.288	0.456	0.626

3 讨论

多发性骨髓瘤主要特征是骨髓中异常增生的浆细胞产生异常免疫球蛋白,引起骨痛、肾功能损害等症状^[8-12]。传统的治疗手段如化疗、放疗及高剂量疗法后的干细胞移植仍是治疗 RRMM 的主要方式,但患者的预后不佳^[13-15]。近年来,新的治疗策略如靶向药物和免疫疗法的引入,为治疗提供了新的希望^[14-19]。尤其是单克隆抗体如达雷妥尤单抗,针对 CD38 表面抗原,已显示出对 RRMM 具有好的疗效^[20-22]。然而,对这些新疗法在不同患者体内的作用机制及其临床效果的详细评估,尤其是在亚群细胞、炎症因子及肿瘤相关因子水平上的影响仍较少见。本研究通过在传统 BCD 疗法基础上增加达雷妥尤单抗,深入探讨其对 T 细胞亚群、炎症因子及肿瘤相关因子的影响,为理解其在 RRMM 治疗中的综合效果和机制提供了新见解。

本研究结果中,试验组在加用达雷妥尤单抗的治疗方案后显示出临床疗效提升,总缓解率高于仅接受 BCD 方案的对照组。这表示达雷妥尤单抗对 CD38 高表达的肿瘤细胞具有强效的靶向杀伤作用。

达雷妥尤单抗通过促进抗体依赖性细胞介导的细胞毒性和诱导肿瘤细胞凋亡,进一步加强了其抗肿瘤活性,与王珺等^[23]研究结果一致,表现出较高的总缓解率。在 T 细胞亚群的调节上,试验组中 Treg、CD3⁺、CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺ 比例增加,提示达雷妥尤单抗在调整免疫微环境中的关键作用。Treg 通常参与维持免疫耐受,其数量减少可能降低了肿瘤对免疫系统的抑制作用,而 CD4⁺ 和 CD8⁺ 的增加则表明免疫系统的激活和肿瘤细胞的增强识别。炎症因子分析结果显示,试验组治疗前后的 TGF- β 、IFN- γ 、IL-6、CRP 的差值高于对照组。这些变化反映抗炎和促炎症因子之间的平衡转移,有利于抗肿瘤免疫反应的发生。特别是 IFN- γ 的增加,可能通过激活巨噬细胞和细胞毒性 T 细胞,提高了免疫系统对肿瘤细胞的攻击能力。试验组治疗前后的 LDH、Survivin、VEGF、 β_2 -MG 差值高于对照组,进一步证实达雷妥尤单抗在抑制肿瘤生长和转移方面的有效性。LDH 作为肿瘤细胞代谢活性的指标,其降低可能反映肿瘤负荷的减少。Survivin、VEGF 的减少则说明肿瘤细胞凋亡的增加和血管生成的抑制,这对于限制肿瘤的营养供应和生长扩散至关重要。李录克等^[24]研究已表明,达雷妥尤单抗在治疗 RRMM 患者时能有效改善 β_2 -微球蛋白、M 蛋白和骨髓细胞含量。试验组治疗前后的骨髓浆细胞、Hb、血清 M 蛋白的差值高于对照组,这些变化显示骨髓恢复正常功能的迹象,减少骨髓受压和贫血的症状,从而可能改善患者的整体生存质量。在不良反应方面,虽然两组在发生率比较无差异,但试验组的表现仍在可接受范围内,显示达雷妥尤单抗的良好耐受性和安全性。严晓琴等^[25]研究已表明用达雷妥尤单抗进行的治疗方案在治疗复发或 RRMM 中表现出良好的安全性。

综上所述,达雷妥尤单抗通过多方位调节免疫系统、抑制炎症反应、降低肿瘤标志物及改善骨髓环境,展现出在 RRMM 治疗中的优势。然而,本研究中样本量较小,未来需要更大规模的临床试验来验证这些发现的普适性和长期效果。

参 考 文 献 :

- [1] 贾亚静,刘辉,王立茹,等. 达雷妥尤单抗在复发难治性多发性骨髓瘤的应用[J]. 中华内科杂志, 2020, 59(5): 347-352.
- [2] 古再丽努尔·吾甫尔,赵佳琳,朗涛,等. 复发难治性多发性骨

- 髓瘤患者应用含达雷妥尤单抗方案的效果观察及疾病缓解影响因素分析[J]. 现代生物医学进展, 2023, 23(14): 2704-2708.
- [3] 项秋晴, 陆敏秋, 褚彬, 等. 达雷妥尤单抗治疗复发/难治性多发性骨髓瘤疗效观察研究[J]. 中国全科医学, 2021, 24(2): 237-242.
- [4] 赵艾琳, 唐文娇, 李燕, 等. 达雷妥尤单抗治疗复发难治性多发性骨髓瘤的疗效与安全性分析[J]. 中华医学杂志, 2022, 102(41): 3304-3311.
- [5] 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(2015年修订)[J]. 中华内科杂志, 2015, 54(12): 1066-1070.
- [6] 彭翔宇, 侯健, 顾佳鑫, 等. IFN- γ 、IL-6、IL-4 在含硼替佐米方案治疗致多发性骨髓瘤感染带状疱疹患者中的表达及意义[J]. 河北医科大学学报, 2022, 43(7): 827-831.
- [7] 滕威, 沈皓, 焦敏, 等. 沙利度胺对裸鼠移植骨髓瘤达雷妥尤单抗耐药的逆转作用及其机制[J]. 山东医药, 2024, 64(8): 24-27.
- [8] 林薇, 梁月雄, 莫淑宜. 化疗序贯 CIK 细胞输入对老年多发性骨髓瘤患者免疫、炎症因子的影响[J]. 中国医师杂志, 2020, 22(2): 275-277.
- [9] USMANI S Z, NAHI H, PLESNER T, et al. Daratumumab monotherapy in patients with heavily pretreated relapsed or refractory multiple myeloma: final results from the phase 2 GEN501 and SIRIUS trials[J]. *Lancet Haematol*, 2020, 7(6): e447-e455.
- [10] 邹昭玲, 王小华, 陶盛能, 等. 硼替佐米与沙利度胺方案分别联合 rhEPO 治疗多发性骨髓瘤的疗效及安全性分析[J]. 中国实验血液学杂志, 2024, 32(1): 159-163.
- [11] DIMOPOULOS M, QUACH H, MATEOS M V, et al. Carfilzomib, dexamethasone, and daratumumab versus carfilzomib and dexamethasone for patients with relapsed or refractory multiple myeloma (CANDOR): results from a randomised, multicentre, open-label, phase 3 study[J]. *Lancet*, 2020, 396(10245): 186-197.
- [12] 陈琳, 陈建斌. 多发性骨髓瘤的克隆异质性与克隆演变[J]. 中国现代医学杂志, 2023, 33(11): 69-74.
- [13] 杜春红, 隋委伽. 达雷妥尤单抗对输血相容性检测的干扰及应对方案[J]. 中华医学杂志, 2021, 101(33): 2645-2648.
- [14] 孙春艳, 房佰俊, 高广勋, 等. 塞利尼索联合化疗方案在复发/难治性多发性骨髓瘤治疗中的探索——来自多中心、开放标签的 LAUNCH 研究中期数据结果[J]. 临床血液学杂志, 2023, 36(7): 468-472.
- [15] 贺冠强, 郭敏, 索晓慧, 等. HMGB1、维生素 D3 水平与多发性骨髓瘤的相关性[J]. 中国现代医学杂志, 2020, 30(6): 80-84.
- [16] SIEGEL D S, SCHILLER G J, SAMARAS C, et al. Pomalidomide, dexamethasone, and daratumumab in relapsed refractory multiple myeloma after lenalidomide treatment[J]. *Leukemia*, 2020, 34(12): 3286-3297.
- [17] DIMOPOULOS M A, TERPOS E, BOCCADORO M, et al. Daratumumab plus pomalidomide and dexamethasone versus pomalidomide and dexamethasone alone in previously treated multiple myeloma (apollo): an open-label, randomised, phase 3 trial[J]. *Lancet Oncol*, 2021, 22(6): 801-812.
- [18] 苏传勇, 陶叠宏, 任莉, 等. 多发性骨髓瘤患者外周血 NLR 水平与 T 淋巴细胞亚群的相关性及对预后的影响[J]. 中华全科医学, 2022, 20(2): 209-211.
- [19] 李其辉, 刘彦, 王晶, 等. 新药时代早期复发对新诊断多发性骨髓瘤患者预后的影响及其危险因素分析[J]. 中国实验血液学杂志, 2023, 31(1): 148-153.
- [20] 刘淑艳, 张蕴, 林圣云. 基于 PI3K/AKT/mTOR 探索硼替佐米对多发性骨髓瘤侧群细胞的作用机制[J]. 中华全科医学, 2020, 18(3): 365-369.
- [21] 王豪言, 孙晓白, 李梦一, 等. 多发性骨髓瘤患者首次治疗部分缓解时 NLR、MLR 与预后的关系[J]. 山东医药, 2023, 63(8): 1-5.
- [22] 刘娟, 徐俊, 鞠萍, 等. PSL 技术对多发性骨髓瘤患者左室做功状况的评估价值[J]. 现代肿瘤医学, 2023, 31(21): 4003-4007.
- [23] 王珺, 吴佳霏, 王依景, 等. 以达雷妥尤单抗为基础的化疗方案对多发性骨髓瘤疗效和预后影响的真实世界研究[J]. 中国全科医学, 2023, 26(18): 2256-2262.
- [24] 李录克, 时艳荣, 靳重阳, 等. 达雷妥尤单抗联合 P-CTD 化疗方案对复发难治性多发性骨髓瘤的疗效观察[J]. 医药论坛杂志, 2023, 44(5): 88-92.
- [25] 严晓琴, 余娟, 邹夏, 等. 达雷妥尤单抗治疗复发难治性多发性骨髓瘤疗效及对患者骨髓液 CD38 水平的影响[J]. 西部医学, 2021, 33(10): 1482-1485.

(李科 编辑)

本文引用格式: 王明辉, 于航, 陈惠娟, 等. 达雷妥尤单抗治疗复发难治性多发性骨髓瘤及对 T 细胞亚群、炎症因子、肿瘤相关因子的影响[J]. 中国现代医学杂志, 2024, 34(22): 72-77.

Cite this article as: WANG M H, YU H, CHEN H J, et al. Effects of daratumumab in treating relapsed and refractory multiple myeloma and its impact on T cell subsets, inflammatory factors, and tumor-associated factors[J]. *China Journal of Modern Medicine*, 2024, 34(22): 72-77.