

卡非佐米+地塞米松+来那度胺治疗复发难治 多发性骨髓瘤疗效与安全性*

牛晶丽 林鹏 刘晓蕾 任钰 高婷婷 李一帆 郝佳蕾 李梦亚 姚海英

(保定市第一中心医院血液科, 河北 保定 117000)

【摘要】 目的 探讨卡非佐米+地塞米松+来那度胺治疗复发难治多发性骨髓瘤(RRMM)的疗效与安全性。方法 纳入我院 2020 年 1 月—2024 年 1 月收治的 80 例 RRMM 患者病历资料行回顾性分析,选取 2020 年 1 月—2022 年 1 月入院治疗的 38 例患者纳入对照组,选取 2022 年 2 月—2024 年 1 月入院治疗的 42 例患者纳入观察组,其中对照组接受地塞米松+来那度胺+硼替佐米治疗,观察组接受地塞米松+来那度胺+卡非佐米治疗,比较两组患者临床疗效、治疗前后血清蛋白标志物[血清 M 蛋白、血红蛋白、 β_2 微球蛋白(β_2 -MG)]水平;肿瘤负荷指标[血清游离轻链 κ/λ 比值、乳酸脱氢酶(LDH)]水平;比较患者不良反应发生情况并通过 Kaplan-Meier 曲线分析两组无进展生存及总生存情况。结果 治疗后,观察组总缓解率显著高于对照组($P < 0.05$);两组血清蛋白标志物水平和肿瘤负荷指标水平均较治疗前显著降低,且观察组显著低于对照组($P < 0.05$);与治疗前相比,血红蛋白水平均明显升高,且观察组显著高于对照组($P < 0.05$);不良反应发生情况分级比较中血液相关和非血液相关的不良反应两组比较差异均无统计学意义($P > 0.05$);随访 18 个月后,经校正年龄、既往治疗线数、病程及分期等混杂因素后,结果显示观察组中位无进展生存时间和总生存时间(14 个月和 18 个月)均显著比对照组(12 个月和 14 个月)长(无进展生存时间 Log rank $\chi^2 = 7.345$, $HR = 0.712$, 95% $CI: 0.583 \sim 0.874$;总生存时间 Log rank $\chi^2 = 18.798$, $HR = 0.627$, 95% $CI: 0.504 \sim 0.779$, 均 $P < 0.001$)。结论 将卡非佐米联合地塞米松及来那度胺作为治疗方案应用于 RRMM 患者,展现出良好治疗效果,不仅显著改善骨髓功能,使疾病活动减少,还可以有效减轻肿瘤的负担,对于延长患者生命有正面帮助,且该方案对患者耐受性良好。

【关键词】 卡非佐米;地塞米松;来那度胺;复发难治多发性骨髓瘤;疗效;安全性

【中图分类号】 R733.3 **【文献标志码】** A **DOI:**10.3969/j.issn.1672-3511.2026.06.019

Efficacy and safety of carfilzomib + dexamethasone + Lenalidomide in treating relapsed and refractory multiple myeloma

NIU Jingli, LIN Peng, LIU Xiaolei, REN Yu, GAO Tingting, LI Yifan, HAO Jialei, LI Mengya, YAO Haiying

(Department of Hematology, Baoding First Central Hospital, Baoding 117000, Hebei, China)

【Abstract】 Objective To investigate the efficacy and safety of carfilzomib + dexamethasone + pomalidomide in the treatment of relapsed and refractory multiple myeloma (RRMM). **Methods** A retrospective analysis of the medical records of 80 patients with RRMM admitted to our hospital from January 2020 to January 2024 was conducted. Patients admitted and treated from January 2020 to January 2022, totaling 38 cases, were included in the control group. Patients admitted and treated from February 2022 to January 2024, totaling 42 cases, were included in the observation group. The control group received treatment with dexamethasone + lenalidomide + bortezomib, while the observation group received treatment with dexamethasone + lenalidomide + carfilzomib. The clinical efficacy, serum protein markers [serum M protein, hemoglobin, β_2 -microglobulin (β_2 -MG)] and tumor load indicators [serum free light chain κ/λ ratio, lactate dehydrogenase (LDH)] before and after treatment and occurrence of adverse reactions were compared between groups, and the progression-free survival and overall survival status of the two groups were analyzed by Kaplan-Meier curve. **Results** After treatment, the total remission rate in observation group (71.43%) was notably higher compared to that in the con-

基金项目:河北省重点研发计划项目(223777105D)

引用本文:牛晶丽,林鹏,刘晓蕾,等.卡非佐米+地塞米松+来那度胺治疗复发难治多发性骨髓瘤疗效与安全性[J].西部医学,2026,38(6):884-889,897. DOI:10.3969/j.issn.1672-3511.2026.06.019

trol group (44.74%) ($P < 0.05$). Serum protein marker and tumor load indicator levels in the two groups were significantly lower than their pre-treatment levels. Additionally, the levels in the observation group were notably lower ($P < 0.05$). The hemoglobin level was significantly risen compared with that before treatment, and the level was significantly higher in observation group ($P < 0.05$). No statistically significant differences were observed between the two groups in terms of blood-related and non-blood-related adverse reactions ($P > 0.05$). After 18 months of follow-up, after adjusting for confounding factors such as age, number of previous treatment lines, course of disease and staging, the median progression-free survival time and overall survival time with 14 months and 18 months in observation group were significantly longer than 12 months and 14 months in control group (progression-free survival time: Log rank $\chi^2 = 7.345$, HR = 0.712, 95% CI: 0.583-0.874; overall survival time Log rank $\chi^2 = 18.798$, HR = 0.627, 95% CI: 0.504-0.779, both $P < 0.001$). **Conclusion** The application of carfilzomib combined with dexamethasone and lenalidomide as a treatment regimen for patients with RRMM shows a good therapeutic effect. It not only significantly improves bone marrow function and promotes the reduction of disease activity, but also effectively relieves the tumor burden. It is helpful to prolong the life of patients, and this regimen is well tolerated by patients.

【Key words】 Carfilzomib; Dexamethasone; Lenalidomide; Relapsed and refractory multiple myeloma; Efficacy; Safety

多发性骨髓瘤 (Multiple myeloma, MM) 是一种恶性血液系统肿瘤,起源于骨髓中的浆细胞异常增殖,形成克隆性增殖群体^[1],该疾病可导致高钙血症、贫血、骨质破坏性病变和肾功能损害等严重并发症,威胁患者的生存质量和预后^[2],虽然近年来利用新药物和自体干细胞移植等治疗手段,部分患者可获得长期缓解,但仍有相当一部分患者在初始治疗后复发或现有方案无法很好控制病情,发展成为复发难治性多发性骨髓瘤 (Relapsed/refractory multiple myeloma, RRMM)^[3],此类患者预后极差,传统化疗方案疗效有限,迫切需要开发新的治疗策略。卡非佐米是新一代小分子抑制剂,专门针对蛋白酶体,通过引发癌细胞内蛋白质代谢紊乱而诱导其凋亡^[4];地塞米松是广泛应用的糖皮质激素,具有抗炎和免疫抑制作用^[5];来那度胺则是免疫调节剂,能够协同利用肿瘤杀伤细胞,对恶性克隆细胞发起攻击^[6]。有研究^[7]对卡非佐米、达雷妥尤单抗与地塞米松联合治疗 RRMM 的效果和安全性进行过评估,该研究纳入 466 名患者,随机分配至接受卡非佐米、达雷妥尤单抗和地塞米松联合治疗 (Combination therapy of carfilzomib, daratumumab and dexamethasone, Kd D) 方案或卡非佐米和地塞米松联合治疗 (Combination therapy of carfilzomib and dexamethasone, Kd) 方案的组别,结果显示,在 Kd D 组中,患者的中位无进展生存期 (Median progression-free survival, PFS) 超过整个研究的随访期限,具有明显、持续的无进展生存获益。但关于卡非佐米联合地塞米松与来那度胺,用于 RRMM 患者治疗时所展现出的疗效与安全性数据目前仍有待进一步探讨和证实,本研究旨在系统评估该方案在该类患者中的临床获益和不良反应情况,为今后相关人群的个体

化精准治疗提供循证医学依据,现将结果报告如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 纳入我院 2020 年 1 月—2024 年 1 月收治的 80 例 RRMM 患者的病历资料行回顾性分析,选取 38 例患者归为对照组 (2020 年 1 月~2022 年 1 月入院治疗),选取 42 例患者归为观察组 (2022 年 2 月~2024 年 1 月入院治疗)。纳入标准:①符合 MM 的诊断标准^[8],疾病评估为复发或难治。②美国东部肿瘤协作组 (Eastern cooperative oncology group, ECOG) 的活动状态评分不超过 2 分。③预计生存时间至少为 3 个月。④患者及其家属已充分了解研究内容并已签署知情同意书。排除标准:①有同种造血干细胞移植病史。②存在其他恶性肿瘤。③有活动性出血性疾病或凝血功能障碍。④对研究中使用的药物有过敏反应史。⑤存在肝肾功能障碍或脏器衰竭。⑥有严重的中枢神经系统疾病或精神障碍。本研究通过保定市第一中心医院伦理委员会审批。

1.2 治疗方法 对照组行地塞米松+来那度胺+硼替佐米治疗,具体给药计划如下:从第 1 天至第 21 天,每日口服来那度胺胶囊 (瑞复美,批准文号:国药准字 H20130072) 25 mg;地塞米松磷酸钠注射液 [遂成药业股份有限公司生产 (批准文号:国药准字 H41021255),给药方案为每周第 1 天,即治疗周期的第 1、8、15、22 天,通过静脉滴注的方式,每次使用剂量为 40 mg;硼替佐米 [由齐鲁制药生产 (批准文号:H20183101)],以 1.3 mg/m² 的剂量,每周一次皮下注射,连续给药四周 (分别在第 1、8、15、22 天)。整个疗程周期为 28 d,患者需连续完成 3 个疗程的治疗。观察组接受地塞米松+来那度胺+卡非佐米注射液 (Patheon manufacturing services, 国药准字 HJ2021 0054) 于每周连续注

射 2 d,且在注射地塞米松后 30 min 至 4 h 内给予卡非佐米静脉滴注,输注 30 min,持续 3 周(即在第 1、2、8、9、15、16 天注射),然后停药 12 d,每 28 d 为 1 个疗程,在第 1 疗程的起始剂量为 20 mg/m²,如果患者耐受,在第 2 疗程可将剂量增至 27 mg/m²,并在后续第 3 个疗程的治疗中维持此剂量。来那度胺及地塞米松计量同对照组,连续治疗 3 个疗程。

1.3 观察指标

1.3.1 临床疗效 按照相关指南中的评估临床疗效标准:完全缓解(Complete remission, CR)指血液中和尿液中的 M 蛋白完全检测不到,软组织中的浆细胞瘤也不复存在,骨髓中浆细胞的比例不超过 5%;部分缓解(Partial remission, PR)指治疗后血液中的 M 蛋白浓度下降至少 90%,24 h 尿液中的 M 蛋白含量低于 100 mg,骨髓中的浆细胞数量减少至少 50%;微小缓解(Minimal remission, MR)指血清中的 M 蛋白水平下降至少一半;疾病复发和疾病进展(Progressive disease, PD)血液中 M 蛋白浓度超过 5 g/L,24 h 尿液中 M 蛋白超过 200 mg,骨髓中浆细胞比例增加至少 10%。计算总缓解率=(CR+PR+MR)例数/总例数×100%^[8]。

1.3.2 血清蛋白标志物 检测治疗前后血清 M 蛋白:采集患者外周静脉血标本,4℃冷藏保存,将血样离心分离获得血清,用蛋白电泳仪(Bio-Rad)对血清进行蛋白电泳分离,根据蛋白电泳图谱,分析并定量检测 M 蛋白浓度。血红蛋白:采集患者外周静脉血标本,4℃冷藏保存,进行全血球计数,采用血球仪(迈瑞,BC-3600)直接测量血红蛋白浓度。 β_2 微球蛋白(Beta-2 microglobulin, β_2 -MG):将患者外周静脉血标本,离心分离获得血清,使用化学发光免疫分析仪(ADVIA Centaur XPT)进行 β_2 -MG 蛋白浓度测定。

1.3.3 肿瘤负荷指标 检测治疗前后,血清游离轻链 κ/λ 比值:采集患者外周静脉血标本,将血样离心分离获得血清,使用免疫湍浊比浊法检测血清中游离 κ 轻链和 λ 轻链的浓度计算 κ/λ 比值作为主要结果参数,试剂盒购自国赛生物科技有限公司。乳酸脱氢酶(lactate dehydrogenase, LDH):采集患者外周静脉血标本,将血样离心分离获得血浆,使用自动生化分析仪(日立 LABOSPECT 008 AS)测定 LDH 活性通过标准品校正,报告 LDH 活性值。

1.3.4 不良反应发生情况 依据美国常见不良反应术语评定标准 5.0 版(CTCAE 5.0),对全部患者治疗期间出现的不良反应予以评估,涵盖血液学相关以及非血液学相关不良反应:中性粒细胞减少:出现发热症状,体温最高可达 38.5℃,持续时间约 1~3 d,经抗

感染及升白细胞治疗后体温恢复正常,中性粒细胞计数逐渐回升;贫血:乏力、头晕、面色苍白等症状,活动耐力下降,日常活动如步行上楼梯等较患病前明显吃力,部分患者自述注意力不集中;血小板减少:出现皮肤瘀点、瘀斑,主要分布于四肢及躯干。少数患者出现鼻出血、牙龈出血等症状,但均经局部压迫等处理后出血停止;周围神经病变:肢体远端感觉异常,如麻木、刺痛感,部分患者感觉像“戴手套”或“穿袜子”样的感觉减退,症状多在夜间加重;心衰:不同程度的呼吸困难,轻微活动后即感气短,严重者休息时也有呼吸困难,伴有乏力、水肿等症状,肺部听诊可闻及湿啰音,心脏扩大,部分患者出现奔马律;且心衰发生时间在用药后数周内,进一步检查发现,部分患者存在心电图 ST-T 改变及心肌酶谱轻度升高;腹泻:大便次数增多,每日可达 3~5 次,粪便呈稀水样或糊状;患者伴有腹痛,为阵发性绞痛,排便后腹痛可稍缓解;呕吐:患者多在进食后出现,呈喷射性或非喷射性呕吐;呕吐物为胃内容物;水肿:下肢凹陷性水肿,部分患者可伴有眼睑水肿;带状疱疹病毒:沿神经走行分布的红斑、水疱,簇集成群,疱液清亮,疱壁紧张发亮,周围有红晕。伴有明显的神经痛。

具体分级如下:1 级属轻微程度,患者无症状或者症状极为轻微,仅在临床检查、诊断时可被察觉,无需特殊治疗;2 级为中度,需进行小规模、局部或者非侵入性治疗,患者的日常生活活动受到一定程度限制;3 级表示严重,具有重要的医学意义,虽然不会立即威胁生命,但可能导致患者住院或延长住院时间,造成残疾,严重影响自我照顾的日常生活活动;4 级是生命威胁性的,需要立即治疗;5 级则指因不良事件导致的死亡^[9]。

1.3.5 生存情况 治疗后每月对两组患者进行血常规、血液生化、骨髓、影像学等复查,记录无进展生存时间(PFS)和总生存时间(OS),并绘制生存曲线图。

1.4 统计学分析 使用 SPSS 25.0 统计学软件展开数据分析,计数资料采用例数(n)及百分比(%)进行描述,针对组间差异对比,采用 χ^2 检验,计量数据以平均值±标准差($\bar{x} \pm s$)描述,独立样本 t 检验对比组间数据,有序分类数据,组间比较采用非参数的 Mann-Whitney U 检验,生存分析将使用 Kaplan-Meier 法,生成生存曲线,并采用 Log-rank χ^2 检验来比较不同组之间的生存情况差异。针对各项差异分析,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者一般资料 对照组男 20 例,女 18 例;年龄 43~68 岁,平均(55.98±3.11)岁;病程 1~4 年,

平均(2.51±0.44)年;Durie-Salmon(DS)分期:Ⅱ期 21 例,Ⅲ期 17 例;既往治疗史:一线治疗 27 例,二线治疗 8 例,三线及以上治疗 3 例;疾病类型:IgG 型 21 例,IgA 型 17 例。观察组男 23 例,女 19 例;年龄 45~69 岁,平均(57.07±2.31)岁;病程 1~5 年,平均(3.01±0.49)年;DS 分期Ⅱ期 23 例,Ⅲ期 19 例;既往治疗史:一线治疗 27 例,二线治疗 10 例,三线及以上治疗 5 例;疾病类型:IgG 型 26 例,IgA 型 16 例。两组一般资料比较差异无统计学意义($P>0.05$)。

2.2 两组临床疗效比较 治疗完成后,观察组总缓解率显著高于对照组($P<0.05$),见表 1。

表 1 两组临床疗效比较 [$n(\times 10^{-2})$]

Table 1 Comparison of clinical efficacy between the two groups

组别	<i>n</i>	CR	PR	MR	PD	总缓解率
观察组	42	7(16.67)	14(33.33)	9(21.43)	12(28.57)	30(71.43)
对照组	38	2(5.26)	8(21.05)	7(18.42)	21(55.26)	17(44.74)
χ^2						5.865
<i>P</i>						0.015

2.3 两组患者血清蛋白标志物比较 与治疗前相比,两组血清蛋白标志物血清 M 蛋白和血清 β 2-MG 水平在治疗 3 个疗程后均降低,且与对照组相比,观察组明显更低($P<0.05$);血红蛋白水平两组也明显升高,且与对照组相比观察组更高($P<0.05$)。见表 2。

表 2 两组血清蛋白标志物比较 ($\bar{x}\pm s$)

Table 2 Comparison of serum protein markers between the two groups

组别	<i>n</i>	血清 M 蛋白(g/L)		血红蛋白(g/L)		血清 β 2-MG(mg/L)	
		治疗前	治疗 3 个疗程后	治疗前	治疗 3 个疗程后	治疗前	治疗 3 个疗程后
观察组	42	28.45±6.72	15.12±2.36 ^①	86.12±8.45	105.76±10.32 ^①	3.89±1.01	2.35±0.98 ^①
对照组	38	29.67±7.18	17.54±4.61 ^①	85.39±9.17	98.22±9.65 ^①	3.69±1.22	2.88±1.03 ^①
<i>t</i> 值		0.784	2.997	0.370	3.365	0.801	2.358
<i>P</i> 值		0.435	0.004	0.712	0.001	0.425	0.021

注:与治疗前比较,① $P<0.05$ 。

2.4 两组患者肿瘤负荷指标比较 治疗 3 个疗程后,两组肿瘤负荷指标血清游离轻链 κ/λ 比值和 LDH

水平均较治疗前明显下降,且与对照组相比观察组更低($P<0.05$),见表 3。

表 3 两组患者肿瘤负荷指标比较 ($\bar{x}\pm s$)

Table 3 Comparison of tumor load indicators between the two groups

组别	<i>n</i>	血清游离轻链 κ/λ 比值(mg/L)		LDH(U/L)	
		治疗前	治疗 3 个疗程后	治疗前	治疗 3 个疗程后
观察组	42	118.25±28.39	35.67±12.74 ^①	319.76±68.43	203.15±43.28 ^①
对照组	38	115.38±30.25	45.94±19.57 ^①	324.82±72.56	234.39±58.74 ^①
<i>t</i>		0.437	2.807	0.321	2.725
<i>P</i>		0.663	0.006	0.749	0.008

注:与治疗前比较,① $P<0.05$ 。

2.4 两组患者不良反应发生情况比较 不良反应发生情况分级比较中血液相关和非血液相关的不良反

应两组比较差异均无统计学意义($P>0.05$),见表 4。

表 4 两组患者不良反应发生情况分级比较 [$n(\times 10^{-2})$]

Table 4 Comparison of occurrence of adverse reactions between the two groups

不良反应	<i>n</i>	组别	1~2 级			3~4 级			发生率	<i>U_c</i>	<i>P</i>
			1~2 级	3~4 级	发生率	1~2 级	3~4 级	发生率			
血液相关	42	观察组	1	1	4.76	0.000	1.000	1.000	0.000	1.000	
		38 对照组	1	0	2.63						
	42	观察组	1	0	2.38	0.000	1.000	1.000	0.000	1.000	
		38 对照组	1	1	5.26						
非血液相关	42	观察组	2	1	7.14	0.000	1.000	1.000	0.000	1.000	
		38 对照组	1	0	2.63						
	42	观察组	3	2	11.90	0.000	1.000	1.000	0.000	1.000	
		38 对照组	2	1	7.89						
周围神经病变	42	观察组	3	0	7.14	0.666	0.504	1.000	0.000	1.000	
		38 对照组	2	1	7.89						

2.5 生存情况比较 随访 18 个月后,经校正年龄、既往治疗线数、病程及分期等混杂因素后,结果显示观察组中位 PFS 和 OS(14 个月和 18 个月)均显著比对照组(12 个月和 14 个月)长(PFS Log rank $\chi^2 = 7.345$, HR = 0.712, 95% CI: 0.583 ~ 0.874; OS Log rank $\chi^2 = 18.798$, HR = 0.627, 95% CI: 0.504 ~ 0.779, 均 $P < 0.001$)。见图 1、图 2。

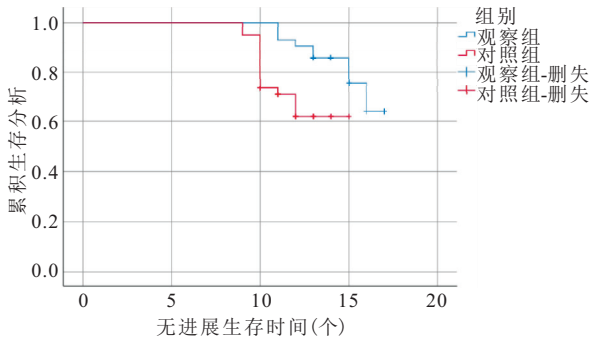


图 1 两组 PFS 曲线图

Figure 1 Curves of progression-free survival time in the two groups

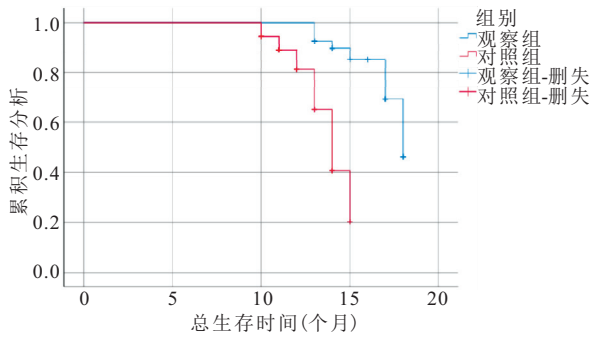


图 2 两组 OS 曲线图

Figure 2 Overall survival time curves of the two groups

3 讨论

MM 源于浆细胞的克隆性恶性肿瘤,主要发生于骨髓中,其病理生理机制涉及多方面,如遗传学改变、微环境改变、蛋白酶体系统失调、免疫系统功能紊乱等^[10-11]。在一项卡非佐米联合地塞米松治疗 RRMM 的回顾性观察研究^[12]中发现,总体有效率为 60%, PFS 为 10 个月;接受超过 1 个治疗周期的患者的 PFS 为 12 个月,且先前的治疗或来那度胺的难治状态对生存没有影响,且 3 级以上的心血管事件仅为 10%,由此可知,卡非佐米和地塞米松是一种有效且耐受性良好的治疗方案,安全性良好。

在 RRMM 的反复治疗过程中,肿瘤细胞会进一步积累新的基因突变,产生更加侵袭性和耐药性的亚克隆,导致既有治疗方案失效,疗效不佳给 RRMM 患者带来诸多问题,质量生存时间缩短、病情加重、并发症风险增加等,给患者及家属也带来沉重的身心负

担^[13]。本研究数据表明,治疗结束后,观察组的总缓解率相较于对照组有显著提升;随访 18 个月后,观察组 PFS 和 OS(14 个月和 18 个月)均显著比对照组(12 个月和 14 个月)长,表明卡非佐米+地塞米松+来那度胺治疗能提高 RRMM 患者的疗效,延长患者生存期。有研究评估卡非佐米或硼替佐米联合环磷酰胺+地塞米松(KCd vs VCd)后接卡非佐米维持治疗效果,发现 KCd 组 24 个月无进展生存率为 79%,优于 VCd 组的 65%。可能为,卡非佐米是新型小分子蛋白酶体抑制剂,其通过可逆性阻断蛋白酶体的活性位点,从而干扰蛋白酶体的正常功能^[14],蛋白酶体是细胞内一个关键的蛋白降解系统,在调控细胞周期进程、信号传导、基因转录等多种生命过程中起着核心作用^[15],卡非佐米阻断蛋白酶体活性后,会导致细胞内大量异常蛋白和变性蛋白的积累,破坏正常的蛋白质平衡,激活内源性应激反应,最终诱导细胞凋亡,同时,蛋白酶体抑制还会阻碍转录因子的活化,进而影响肿瘤细胞增殖、血管生成等生存信号通路;地塞米松则是通过结合细胞质和细胞核的特异性受体发挥作用,激活后的受体会转运到细胞核内,与特定 DNA 序列结合,调控多种基因的表达,基因参与细胞周期调控、凋亡信号、代谢过程等关键生物学过程^[16]。因此,地塞米松可直接诱导肿瘤细胞周期阻滞和凋亡,同时通过影响细胞的分化、新陈代谢等多种生理功能,抑制肿瘤细胞增殖;来那度胺则是通过刺激树突状细胞等抗原呈递细胞成熟和分泌细胞因子,增强其共刺激分子的表达,进而提高 T 细胞、NK 细胞这类免疫效应细胞识别、杀伤肿瘤细胞的能力^[17],同时来那度胺还可逆转肿瘤微环境中的免疫抑制状态,阻断肿瘤免疫逃逸的机制,使机体免疫功能重新发挥作用。通过上述机制,3 种药物互相协同,破坏肿瘤细胞的新陈代谢和生存调控,同时激活机体的免疫杀伤力量,共同发挥对 RRMM 的攻克作用,从而取得更加显著的疗效。

M 蛋白属于非典型免疫球蛋白,由 B 淋巴细胞或浆细胞单克隆异常增殖产生。在诸如 MM 这类恶性单克隆丙种球蛋白病患者体内,通常能检测出大量 M 蛋白呈阳性表达^[18];贫血是 RRMM 患者常见并发症,由于骨髓中恶性浆细胞占据正常造血细胞的空间,进而导致红细胞的生成受到抑制^[19];β2-MG 与免疫系统相关,在 RRMM 患者中,血清 β2-MG 水平升高与疾病的活动性和肾功能损害有关,此外,β2-MG 也是疾病分期和预后评估的重要指标之一^[20];恶性浆细胞会产生异常的单克隆免疫球蛋白,免疫球蛋白由轻链和重链组成,血清游离轻链 κ/λ 比值是指未与重链结合的轻链,其水平的异常升高通常与骨髓瘤的活

动性相关^[21];在 RRMM 患者中,LDH 水平的升高可能提示疾病活跃或存在较高的肿瘤负荷,高水平的 LDH 也与较差的预后相关^[22]。本研究结果显示,与治疗前相比,两组血清蛋白标志物血清 M 蛋白和血清 β 2-MG 水平在治疗 3 个疗程后均降低,且与对照组相比,观察组明显更低;血红蛋白水平两组也明显升高,且与对照组相比观察组更高;两组肿瘤负荷指标血清游离轻链 κ/λ 比值和 LDH 水平均较治疗前明显下降,且与对照组相比观察组更低,提示卡非佐米+地塞米松+来那度胺治疗能改善 RRMM 患者的血清蛋白标志物水平和肿瘤负荷程度,究其原因,3 药联合通过上述途径,有效清除体内大量恶性克隆肿瘤,M 蛋白在体内具有一定的半衰期,持续有新鲜 M 蛋白产生时,M 蛋白浓度会保持在一个相对恒定的水平,一旦产生源被切断,残余的 M 蛋白就会按其固有的半衰期而被代谢和清除,导致浓度逐渐降低;来那度胺可逆转骨髓微环境中的免疫抑制状态,激活机体的抗肿瘤免疫力量^[23],卡非佐米和地塞米松则通过杀伤肿瘤细胞,减轻肿瘤细胞对骨髓微环境的影响,共同改善骨髓微环境,为造血干细胞自我更新和分化创造有利条件^[24];细胞处于增殖活跃期,需要合成大量的 RNA 和蛋白质来满足分裂复制的需求, β 2-MG 基因的转录和翻译活性也会随之增加,导致细胞内 β 2-MG 蛋白的合成和积累增多,3 药联合抑制肿瘤细胞的增殖活跃程度,可以从根源上减少 β 2-MG 的产生和合成,并降低其从细胞内释放到血液中的通量^[25],LDH 也随之降低;卡非佐米靶向并抑制蛋白酶体的活性,从而阻碍骨髓瘤细胞内的蛋白质降解途径,导致未折叠或错误折叠的蛋白质在细胞内累积,诱发内质网应激反应,最终导致细胞凋亡^[26],抑制血清游离轻链 κ/λ 比值无法合成异常的单克隆免疫球蛋白,因此水平降低。本研究中两组患者血液学及非血液学不良反应的发生状况无差异,可能两种方案的安全性较高不良反应发生率本身就很低,即使加入卡非佐米增加一些风险,但两组之间的绝对差异可能也很小,统计检验无法显示出显著性差异。Del 等^[12]研究也显示,卡非佐米、泊马度胺治疗 RRMM,通过基线心功能筛查,心衰发生率降至 5%,该方案对于 RRMM 患者是一种耐受性良好且高度有效的组合。

4 结论

本研究结果提示,卡非佐米+地塞米松+来那度胺治疗 RRMM 患者的疗效较好,可显著改善血清蛋白标志物水平和肿瘤负荷程度,同时能延长患者生存期,值得临床推广使用。

【参考文献】

- [1] 何爱丽,付冰洁. 多发性骨髓瘤的 CAR-T 治疗研究进展[J]. 西部医学,2023, 35(10): 1405-1411, 1417.
- [2] 李慧,张吴霞,熊焯. KLF10 在多发性骨髓瘤患者中的表达及与预后的关系[J]. 西部医学,2024, 36(4): 549-553.
- [3] PENNIPED D, MOHYUDDIN G R, HAWKINS R, *et al.* Carfilzomib, cyclophosphamide, and dexamethasone (KCd) for the treatment of triple-class relapsed/refractory multiple myeloma (RRMM)[J]. *Eur J Haematol*, 2021, 107(6): 602-608.
- [4] 崔倩倩,马艳萍. 卡非佐米治疗多发性骨髓瘤的耐药机制研究进展[J]. 中国肿瘤临床, 2023,50(14): 746-749.
- [5] 吴霞. 硼替佐米联合沙利度胺及地塞米松治疗多发性骨髓瘤的临床效果[J]. 临床合理用药,2024,17(10): 95-97.
- [6] XU J Y, YAN W W, FAN H S, *et al.* Efficacy and prognosis of newly diagnosed multiple myeloma patients treated with bortezomib, lenalidomide and dexamethasone[J]. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi*, 2022, 102(30): 2338-2344.
- [7] 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, multi-centre, open-label, phase 3 study [J]. *Lancet*, 2020, 396(10245): 186-197.
- [8] 中国医师协会血液科医师分会,中华医学会血液学分会. 中国多发性骨髓瘤诊治指南(2022 年修订)[J]. 中华内科杂志,2022, 61(5): 480-487.
- [9] FREITES-MARTINEZ A, SANTANA N, ARIAS-SANTIAGO S, *et al.* Using the common terminology criteria for adverse events (CTCAE-version 5.0) to evaluate the severity of adverse events of anticancer therapies[J]. *Actas Dermosifiliogr*, 2021, 112(1): 90-92.
- [10] BHATT P, KLOCK C, COMENZO R. Relapsed/refractory multiple myeloma: a review of available therapies and clinical scenarios encountered in myeloma relapse [J]. *Curr Oncol*, 2023, 30(2): 2322-2347.
- [11] HU C, KUANG C M, ZHOU W. Advances in the pathogenesis of multiple myeloma bone disease[J]. *Zhong Nan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban*, 2023, 48(9): 1403-1410.
- [12] DEL GIUDICE M L, GOZZETTI A, ANTONIOLI E, *et al.* Carfilzomib plus dexamethasone in patients with relapsed and refractory multiple myeloma: a retro-prospective observational study[J]. *Eur J Haematol*, 2022, 109(4): 373-380.
- [13] 沈旭星,姚叶,夏园,等. 复发难治多发性骨髓瘤患者接受 BC-MACAR-T 治疗后血细胞减少的特征及对预后的影响[J]. 中华医学杂志,2024, 104(7): 507-513.
- [14] YONG K L, HINSLEY S, AUNER H W, *et al.* Carfilzomib or bortezomib in combination with cyclophosphamide and dexamethasone followed by carfilzomib maintenance for patients with multiple myeloma after one prior therapy: results from a multi-center, phase II, randomized, controlled trial (MUKfive)[J]. *Haematologica*, 2021, 106(10): 2694-2706.
- [15] 王璐,崔森,冀林华. 蛋白酶体抑制剂在复发和难治性多发性骨髓瘤中的研究进展[J]. 实用癌症杂志,2020, 35(2): 343-345.

- [10] HUANG N B, HE S, CHEN S T, *et al.* Incidence and risk factors for recurrent primary spontaneous pneumothorax after video-assisted thoracoscopic surgery: a systematic review and meta-analysis[J]. *J Thorac Dis*, 2024, 16(6): 3696-3710.
- [11] 邓宇, 高明朗, 曾国军, 等. 美国胸科医师学会第九版静脉血栓栓塞症抗栓治疗指南第二次更新解读[J]. *中国胸心血管外科临床杂志*, 2022, 29(3): 275-278.
- [12] GIORDANO R, CAPRIOTTI C, GERRA M C, *et al.* A potential link between inflammatory profiles, clinical pain, pain catastrophizing and long-term outcomes after total knee arthroplasty surgery[J]. *Eur J Pain*, 2024, 28(7): 1202-1212.
- [13] WANG Y F, CHEN E G. Advances in the localization of pulmonary nodules: a comprehensive review[J]. *J Cardiothorac Surg*, 2024, 19(1): 396.
- [14] RODRIGUEZ G R, KUCERA J, ANTEVIL J L, *et al.* Contemporary video-assisted thoracoscopic lobectomy for early-stage lung cancer[J]. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A*, 2024, 34(9): 798-807.
- [15] IGAI H, MATSUURA N, NUMAJIRI K, *et al.* Feasibility of tubeless thoracoscopic bullectomy in primary spontaneous pneumothorax patients[J]. *Gen Thorac Cardiovasc Surg*, 2023, 71(2): 138-144.
- [16] SAHA B K, CHONG W H, HU K, *et al.* Pressure-dependent persistent air leak in a patient with secondary spontaneous pneumothorax[J]. *Am J Med Sci*, 2022, 364(6): 782-788.
- [17] SHI C X, ZHANG Y Y, ZHOU R, *et al.* Risk factors of pain after CT-guided preoperative localization of pulmonary nodules with four-hook needle[J]. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi*, 2022, 102(37): 2939-2943.
- [18] ABDELGHANI R, ESPINOZA D, URIBE J P, *et al.* Cone-beam computed tomography-guided shape-sensing robotic bronchoscopy *vs.* electromagnetic navigation bronchoscopy for pulmonary nodules[J]. *J Thorac Dis*, 2024, 16(9): 5529-5538.
- [19] 别志欣, 李彬, 李元明. CT 引导肺穿刺活检术后大量气胸的发生风险及相关因素分析[J]. *中国医学影像学杂志*, 2024, 32(12): 1282-1288.
- [20] WU S H, WU J Y, XIONG J K, *et al.* Risk factors of pneumothorax in computed tomography guided lung nodule marking using autologous blood: a retrospective study[J]. *J Cardiothorac Surg*, 2024, 19(1): 317.
- [21] LEE S B, KIM M J, LEE I J. Assessment of diagnostic accuracy and complication rates of CT-guided percutaneous core-needle biopsy for lung lesion: difference between solid and sub-solid nodules based on propensity score matching analysis[J]. *Clin Radiol*, 2023, 78(9): e620-e626.
- [22] HONG Z Q, LU Y J, SHENG Y N, *et al.* Comparison of three-dimensional reconstruction and CT-guided Hook-wire segmental resection for pulmonary nodules: a propensity score matching study[J]. *World J Surg Oncol*, 2023, 21(1): 161.
- [23] WANG N, XUE T Y, LIU P, *et al.* Hydrodissection technique for pain relief during peri-microwave ablation in patients with subpleural non-small cell lung cancers[J]. *Int J Hyperthermia*, 2024, 41(1): 2424897.
- [24] 胡坚, 陈军, 陈昶, 等. 肺部结节(≤ 2 cm)楔形切除胸外科全国专家共识(2023 版)[J]. *中国肺癌杂志*, 2023, 26(5): 338-347.
- [25] KAWAKITA N, TOBA H, MIYAMOTO N, *et al.* Intraoperative transbronchial metallic coil marking for small peripheral pulmonary lesions in a hybrid operation room[J]. *Cancers*, 2024, 16(23): 4038.
- [26] YANG S M, MALWADE S, CHUNG W Y, *et al.* Nontraumatic intraoperative pulmonary nodule localization with laser guide stamping in a hybrid operating room[J]. *Updates Surg*, 2024, 76(7): 2531-2540.

(收稿日期: 2025-06-25; 修回日期: 2025-09-28; 编辑: 王小菊)

(上接第 889 页)

- [16] 张治业, 余醒醒, 张璐, 等. CD166 对多发性骨髓瘤 RPMI-8226 细胞增殖、凋亡及自噬的影响实验研究[J]. *陕西医学杂志*, 2023, 52(12): 1675-1679.
- [17] 任立伟, 吴涛, 王宗慧, 等. 泊马度胺在复发/难治性多发性骨髓瘤中的研究进展[J]. *临床血液学杂志*, 2022, 35(5): 388-392.
- [18] 张柳芸, 向云会, 李艳英, 等. M 蛋白在多发性骨髓瘤与淋巴瘤中的临床作用[J]. *中国实验血液学杂志*, 2022, 30(4): 1281-1285.
- [19] 刘志伟, 陈玉玲, 郭桂凤, 等. 红细胞参数在多发性骨髓瘤筛查中的临床价值[J]. *临床血液学杂志*, 2023, 36(2): 128-132.
- [20] 王思英, 邱东巍, 范翠花. 血清白细胞介素-33、 $\beta 2$ -微球蛋白水平与多发性骨髓瘤患者 DS 分期的相关性[J]. *中国实验血液学杂志*, 2023, 31(3): 788-793.
- [21] 蒋翔宁, 陈俊峰, 汪勇. 血清游离轻链 κ/λ 比值联合免疫固定电泳在多发性骨髓瘤患者预后评估中的价值[J]. *中国实验血液学杂志*, 2020, 28(1): 191-195.
- [22] FENG Y B, XIONG Y L, QIAO T Y, *et al.* Lactate dehydrogenase A: a key player in carcinogenesis and potential target in cancer therapy[J]. *Cancer Med*, 2018, 7(12): 6124-6136.
- [23] RICHARDSON P G, PERROT A, SAN-MIGUEL J, *et al.* Isatuximab plus pomalidomide and low-dose dexamethasone versus pomalidomide and low-dose dexamethasone in patients with relapsed and refractory multiple myeloma (ICARIA-MM): follow-up analysis of a randomised, phase 3 study[J]. *Lancet Oncol*, 2022, 23(3): 416-427.
- [24] USMANI S Z, QUACH H, MATEOS M V, *et al.* Final analysis of carfilzomib, dexamethasone, and daratumumab vs carfilzomib and dexamethasone in the CANDOR study[J]. *Blood Adv*, 2023, 7(14): 3739-3748.
- [25] HAN F Y, SHENG N, SHENG C C, *et al.* The diagnostic and prognostic value of haematologic parameters in multiple myeloma patients[J]. *Hematology*, 2023, 28(1): 2240145.
- [26] FRICKER L D. Proteasome inhibitor drugs[J]. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*, 2020, 60: 457-476.

(收稿日期: 2025-06-06; 修回日期: 2026-03-16; 编辑: 王小菊)