

【DOI】 10.3969 / j.issn.1671-6450.2024.07.011

论著 · 临床

VRD-lite 方案治疗多发性骨髓瘤的疗效及对血清 miR-223-3p、miR-140-5p 表达的影响

孙永乐, 陈哲, 郝杰, 姜敏, 阎汉英, 张灵

基金项目: 河北省医学科学研究课题计划(20231414)

作者单位: 075000 河北张家口, 河北北方学院附属第一医院血液科(孙永乐、陈哲、郝杰、姜敏、张灵), 消化科(阎汉英)

通信作者: 张灵, E-mail: 837778717@qq.com



【摘要】目的 探究硼替佐米+地塞米松+来那度胺(VRD-lite)方案对多发性骨髓瘤的治疗疗效及对血清 miR-223-3p、miR-140-5p 表达的影响。方法 选取 2020 年 6 月—2023 年 6 月河北北方学院附属第一医院血液科收治多发性骨髓瘤患者 90 例作为研究对象,以信封法分为对照组和研究组,各 45 例。对照组行硼替佐米联合地塞米松治疗,研究组基于对照组疗法加用来那度胺治疗,治疗时间为 3 个月。比较 2 组患者治疗 3 个月后的效果,比较血清 miR-223-3p、miR-140-5p 表达情况,骨髓瘤检查,炎症反应,肾功能指标,患者生存质量。结果 研究组患者的治疗总有效率为 86.67% 高于对照组的 68.89% ($\chi^2/P=4.114/0.043$);治疗 3 个月后,2 组血清 miR-223-3p、miR-140-5p 表达水平均升高,且研究组高于对照组 ($t/P=4.590/<0.001, 4.257/<0.001$)。治疗 3 个月后,2 组血清 M 蛋白、 β_2 微球蛋白、骨髓瘤细胞比例水平均降低,且研究组低于对照组 ($t/P=11.783/<0.001, 37.964/<0.001, 11.493/<0.001$)。治疗 3 个月后,2 组患者 IL-6、IL-17、TGF- β 、SCr、BUN、24 h 尿蛋白水平和 PS 评分均较治疗前降低,且研究组更低 ($t/P=21.920/<0.001, 69.118/<0.001, 5.066/<0.001, 16.822/<0.001, 8.183/<0.001, 3.472/0.001, 4.525/<0.001$), KPS、QOL 评分水平均升高且研究组高于对照组 ($t/P=14.156/<0.001, 15.250/<0.001$)。结论 VRD-lite 方案治疗多发性骨髓瘤具有显著疗效,能够显著改善患者的肾功能、炎症反应状态以及提高生存质量,且对血清 miR-223-3p 和 miR-140-5p 的表达产生积极影响。

【关键词】 多发性骨髓瘤;硼替佐米+地塞米松+来那度胺方案;miR-223-3p;miR-140-5p;疗效

【中图分类号】 R733.3;R453

【文献标识码】 A

Efficacy of VRD-lite regimen in the treatment of multiple myeloma and its effect on the expression of serum miR-223-3p, miR-140-5p Sun Yongle*, Chen Zhe, Hao Jie, Jiang Min, Yan Hanying, Zhang Ling.* Department of Hematology, Hebei North College Affiliated First Hospital, Hebei Province, Zhangjiakou 075000, China

Funding program: Hebei Province 2023 Medical Science Research Project Program (20231414)

Corresponding author: Zhang Ling, E-mail: 837778717@qq.com

【Abstract】 Objective To investigate the therapeutic efficacy of bortezomib+dexamethasone+lenalidomide (VRD-lite) regimen on multiple myeloma and its effect on the expression of serum miR-223-3p and miR-140-5p. Methods Ninety patients with multiple myeloma admitted to the Department of Hematology of the First Hospital Affiliated to Hebei North College from June 2020 to June 2023 were selected as the study subjects, and were divided into the control group and the study group by the envelope method, each with 45 cases. The control group was treated with bortezomib combined with dexamethasone, and the study group was treated with lenalidomide based on the control group therapy. We compared the effect of the 2 groups after 3 months of treatment, serum miR-223-3p, miR-140-5p expression, myeloma examination, inflammatory response, renal function indexes, and patients' survival quality. Results The total effective rate of treatment in the study group was 86.67%, which was higher than 68.89% in the control group ($\chi^2/P=4.114/0.043$); after the treatment, the expression levels of serum miR-223-3p and miR-140-5p in both groups were elevated, and the study group was higher than the control group. were elevated, and the study group was higher than the control group ($t/P=4.590/<0.001, 4.257/<0.001$). Serum M protein, β_2 microglobulin, and proportion of myeloma cells levels were decreased in the 2 groups after treatment and were lower in the study group than in the control group ($t/P=11.783/<0.001, 37.964/<0.001, 11.493/<0.001$). IL-6, IL-17, TGF- β , SCr, BUN, 24-h urine protein levels and PS scores were lower in both groups after treatment compared with before treatment, and lower in the study group ($t/P=21.920/<0.001, 69.118/<0.001, 5.066/<0.001, 16.822/<0.001, 8.183/<0.001, 3.472/0.001$), KPS、QOL

4.525/<0.001), KPS and QOL scores were elevated and higher in the study group than in the control group ($t/P=14.156/<0.001$, 15.250/<0.001). **Conclusion** VRD-lite regimen has significant efficacy in the treatment of multiple myeloma, which can significantly improve the renal function, inflammatory response status and quality of life, and positively affect the expression of serum miR-223-3p and miR-140-5p.

【Key words】 Multiple myeloma; Bortezomib + dexamethasone + lenalidomide regimen; miR-223-3p; miR-140-5p; Therapeutic effect

多发性骨髓瘤 (multiple myeloma, MM) 是一种由浆细胞异常增殖引发的恶性克隆性肿瘤,主要在骨髓微环境中发生^[1-2]。有研究指出,miR-223-3p 和 miR-140-5p 在多发性骨髓瘤的发病过程中起到重要作用,检测其血液水平不仅可对疾病进展进行评估,还可反映其治疗效果^[3]。在治疗方面,硼替佐米属于蛋白酶体抑制剂,可有效地抑制肿瘤细胞中的蛋白酶体,从而缓解患者的症状;而地塞米松能够遏制肿瘤的新血管形成,对抑制病情进展具有显著作用^[4-5];来那度胺作为一种免疫调节药物,其化学结构与沙利度胺相近,具备抑制肿瘤新血管生成和调控免疫的功能^[6]。因此,将这三种药物联合使用,可能发挥协同作用提高 MM 患者的治疗效果。然而,对于这一治疗方案的疗效和潜在的生物学机制仍然需要深入研究。鉴于此,现观察硼替佐米+地塞米松+来那度胺 (VRD-lite) 方案治疗多发性骨髓瘤的疗效及对血清 miR-223-3p、miR-140-5p 表达的影响,以为 MM 患者提供更有效的治疗选择,改善其生活质量,报道如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料 选取 2020 年 6 月—2023 年 6 月河北北方学院附属第一医院血液科收治多发性骨髓瘤患者 90 例作为研究对象,以信封法分为对照组和研究组,各 45 例。对照组患者接受硼替佐米联合地塞米松治疗,研究组在对照组治疗方案的基础上加用来那度胺治疗。2 组患者性别、年龄、BMI、病程、分化程度、肿瘤分期、基础疾病家族遗传史比较,差异均无统计学意义 ($P>0.05$),具有可比性,见表 1。本研究已经获得医院伦理委员会批准 (W2023070),患者及家属知情同意并签署知情同意书。

1.2 病例选择标准 (1) 纳入标准:①患者临床诊断均符合《中国多发性骨髓瘤诊治指南》^[7] 中的相关诊断标准,且经病理学检查证实;②患者对本研究使用的药物无相关禁忌证及过敏现象;③患者无严重高血压、糖尿病、高脂血症等基础疾病;④患者肝功能正常。(2) 排除标准:①患者存在精神系统疾病,认知功能异常;②入组近期接受放化疗治疗;③合并其他恶性肿瘤;④非首次诊断为多发性骨髓瘤患者;⑤存在严重自

身免疫性疾病患者。

表 1 对照组与研究组患者临床资料比较
Tab.1 Comparison of clinical data between the patients in the control group and the study group

项 目		对照组 (<i>n</i> =45)	研究组 (<i>n</i> =45)	χ^2/t 值	<i>P</i> 值
性别[例(%)]	男	23(51.11)	21(46.67)	0.178	0.673
	女	22(48.89)	24(53.33)		
年龄($\bar{x}\pm s$, 岁)		56.26 $\pm$ 8.79	58.99 $\pm$ 9.12	1.446	0.152
BMI($\bar{x}\pm s$, kg/m ²)		22.48 $\pm$ 1.79	22.13 $\pm$ 2.11	0.849	0.398
分化程度	低分化	11(24.44)	15(33.33)	0.865	0.352
	[例(%)] 中高分化	34(75.56)	30(66.67)		
病程($\bar{x}\pm s$, 月)		5.98 $\pm$ 2.23	6.44 $\pm$ 2.15	0.996	0.322
肿瘤分期	I ~ II 期	24(53.33)	28(62.22)	0.729	0.393
	[例(%)] III 期	21(46.67)	17(37.78)		
基础疾病	高血压	11(24.44)	10(22.22)	0.062	0.803
	[例(%)] 糖尿病	13(28.89)	12(26.67)		
家族遗传史	高脂血症	15(33.33)	18(40.00)	0.431	0.512
	有	8(17.78)	12(26.67)		
[例(%)]	无	37(82.22)	33(73.33)	1.029	0.310

1.3 治疗方法 对照组患者接受硼替佐米联合地塞米松治疗;患者分别于第 1、8、15、22 天接受硼替佐米 (意大利 BSP Pharmaceuticals SRL) 1.3 mg/m² 皮下注射;另外在第 1~2、8~9、15~16、22~23 天静脉滴注地塞米松 (天津信谊津津药业有限公司),每次 20 mg,每天 1 次,28 d 为 1 个治疗周期。研究组采用 VRD-lite 方案,在对照组患者治疗方案的基础上加用来那度胺 (齐鲁制药有限公司) 每次 25 mg,每天 1 次,28 d 为 1 个治疗周期。2 组患者均接受 3 个周期的治疗。

1.4 观测指标与方法

1.4.1 血清 miR-223-3p、miR-140-5p 表达检测:于治疗前及治疗后 3 个月采集患者外周静脉血 5 ml,离心获取上清液,采用 Trizol 试剂 (美国 Invitrogen 公司) 从血清外泌体中提取 RNA。处理过程中,每个样本在 Trizol 裂解后均加入 25 fmol 的合成秀丽线虫 miR-140-5p 片段,以作为标准化提取、反转录和相对定量的外部参照基因。然后使用茎环引物,利用逆转录试剂盒 (美国 Thermo Fisher Scientific 公司) 将外泌体中的 miRNA 逆转录成 cDNA 样本。上机检测严格遵循

qPCR 试剂盒(中国百泰克公司)的说明书进行。试验中使用的 miR-223-3p 和 miR-140-5p 的引物由广州瑞博公司设计,所需引物如下:miR-223-3p 上游 5'-AGCTGGTGTGTGAATCAGGCCG-3',下游 5'-TGGTGTCGTGGAGTCG-3',miR-140-5p 上游 5'-GAGTGT-CAGTGGTTTTACCT-3',下游 5'-GCAGGTCGAGG-TATTC-3',U6 上游 5'-CTCGCTTCGGCAGCACA-3',下游 5'-AACGCTTCACGAATTTGCGT-3'。以 U6 为内参使用 $2^{-\Delta\Delta CT}$ 法计算基因相对表达量。

1.4.2 骨髓瘤检查:取患者治疗前及治疗后的空腹外周静脉血 5 ml,离心留取上清液,以 Roche Diagnostics 生产的 Cobas c 702 全自动生化分析仪检测血清 M 蛋白、 β_2 微球蛋白及骨髓瘤细胞比例,试剂盒选自美国贝克曼库尔特公司。

1.4.3 炎症指标检测:上述血清以酶联免疫吸附法检测白介素-6(IL-6)、IL-17、转化生长因子 β (TGF- β) 水平,试剂盒购自 ABC 生物技术有限公司。

1.4.4 肾功能指标检测:取部分血清标本,采用酶联免疫吸附法检测血清肌酐(SCr)、尿素氮(BUN),24 h 尿蛋白,试剂盒购自上海酶联免疫公司。

1.4.5 生存质量评价:采用体力状态卡氏(KPS)评分^[8]、体力状况分析标准(PS)评分^[9]及肿瘤患者生活质量(QOL)评分^[10]对患者的生存质量进行评价。KPS 评分总分 0~100 分,0 分为患者死亡,100 分为患者完全正常,得分越高患者的生活质量越高;PS 评分分为 6 个等级,以 0~5 分评价,0 分为患者日常活动无障碍,5 分为患者因肿瘤死亡,得分越低,患者的体力状况越好;QOL 评分采用食欲、精神状态、睡眠质量、感觉疲乏或疲劳程度等 12 个方面进行评价,总分 0~60 分,得分与患者的生活质量呈正比。

1.4.6 治疗效果:记录 2 组患者治疗 3 个月后的疗效。以患者尿液及血清免疫固定电泳结果为阴性,骨髓检查结果显示浆细胞比例低于 5% 为完全缓解;以患者 M 蛋白水平较治疗前降低 90% 以上且全天尿 M 蛋白低于 100 mg 为显著缓解;以患者 24 h 尿 M 蛋白水平降低幅度不足 90% 或 24 h 少于 200 mg,以及血清 M 蛋白下降 50% 以上为部分缓解;如未满足上述标准,

且病情未发生进展为病情稳定;如患者出现新的病灶、软组织浆细胞瘤,或血清 M 蛋白上升超过 25% 或绝对增量超过 5.0 g/L 视为患者病情进展。治疗有效率=(完全缓解+显著缓解+部分缓解)/总例数 $\times 100\%$,表现为百分数^[11]。

1.5 统计学方法 使用 SPSS 23.0 软件进行数据处理。计数资料以频数或率(%)表示,比较采用 χ^2 检验;符合正态分布计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较进行 t 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 2 组治疗效果比较 研究组治疗总有效率高于对照组(86.67% vs. 68.89%),差异具有统计学意义($P < 0.05$),见表 2。

2.2 2 组治疗前后血清 miR-223-3p、miR-140-5p 相对表达量比较 治疗前 2 组患者的血清 miR-223-3p、miR-140-5p 相对表达水平比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),治疗 3 个月后 2 组血清 miR-223-3p、miR-140-5p 相对表达水平均升高,且研究组高于对照组($P < 0.01$),见表 3。

表 3 对照组与研究组患者治疗前后血清 miR-223-3p、miR-140-5p 相对表达水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

Tab.3 Comparison of the relative expression levels of serum miR-223-3p and miR-140-5p before and after treatment between patients in the control group and the study group

组别	时间	miR-223-3p	miR-140-5p
对照组 (n=45)	治疗前	1.31 $\pm$ 0.31	1.23 $\pm$ 0.23
	治疗后	2.89 $\pm$ 0.51	3.25 $\pm$ 0.89
研究组 (n=45)	治疗前	1.28 $\pm$ 0.42	1.17 $\pm$ 0.16
	治疗后	3.45 $\pm$ 0.64	4.09 $\pm$ 0.98
t/P 对照组内值		17.759/ <0.001	14.413/ <0.001
t/P 研究组内值		19.016/ <0.001	19.727/ <0.001
t/P 治疗后组间值		4.590/ <0.001	4.257/ <0.001

2.3 2 组治疗前后骨髓瘤检查比较 治疗前 2 组患者的血清 M 蛋白、 β_2 微球蛋白、骨髓瘤细胞比例比较差异无统计学意义($P > 0.05$),治疗 3 个月后 2 组血清 M 蛋白、 β_2 微球蛋白、骨髓瘤细胞比例均降低,且研究组低于对照组($P < 0.01$),见表 4。

表 2 对照组与研究组患者治疗效果比较 [例(%)]

Tab.2 Comparison of treatment outcomes between patients in the control group and the study group

组别	例数	完全缓解	显著缓解	部分缓解	疾病稳定	疾病进展	总有效率(%)
对照组	45	9(20.00)	10(22.22)	12(26.67)	6(13.33)	8(17.78)	68.89
研究组	45	16(35.56)	18(40.00)	5(11.11)	4(8.89)	2(4.44)	86.67
U/ χ^2 值				U=69.152			$\chi^2=4.114$
P 值				0.004			0.043

2.4 2 组治疗前后血清炎性因子比较 治疗前 2 组患者血清炎性因子指标比较,差异无统计学意义 ($P>0.05$);治疗 3 个月后,2 组血清 IL-6、IL-17、TGF- β 均降低,且研究组低于对照组 ($P<0.01$),见表 5。

表 4 对照组与研究组患者治疗前后 M 蛋白、 β_2 微球蛋白、骨髓瘤细胞比例水平比较 ($\bar{x}\pm s$)

Tab.4 Comparison of the levels of M protein, β_2 microglobulin, and proportion of myeloma cells before and after treatment between the patients in the control group and the study group

组 别	时间	M 蛋白 (g/L)	β_2 微球蛋白 ($\mu\text{g/ml}$)	骨髓瘤细胞 比例 (%)
对照组 ($n=45$)	治疗前	52.77 $\pm$ 4.15	10.88 $\pm$ 1.12	38.79 $\pm$ 5.46
	治疗后	27.55 $\pm$ 3.26	6.48 $\pm$ 0.45	22.98 $\pm$ 3.16
研究组 ($n=45$)	治疗前	52.98 $\pm$ 5.11	10.76 $\pm$ 0.98	38.97 $\pm$ 5.98
	治疗后	21.55 $\pm$ 1.02	3.11 $\pm$ 0.39	15.55 $\pm$ 2.97
t/P 对照组内值		32.058/ <0.001	24.454/ <0.001	16.812/ <0.001
t/P 研究组内值		40.462/ <0.001	48.654/ <0.001	23.530/ <0.001
t/P 治疗后组间值		11.783/ <0.001	37.964/ <0.001	11.493/ <0.001

表 5 对照组与研究组患者治疗前后血清炎性因子比较 ($\bar{x}\pm s, \text{ng/L}$)

Tab.5 Comparison of serum inflammatory factors before and after treatment between the patients in the control group and the study group

组 别	时间	IL-6	IL-17	TGF- β
对照组 ($n=45$)	治疗前	151.22 $\pm$ 15.15	188.20 $\pm$ 8.79	3.06 $\pm$ 0.31
	治疗后	108.26 $\pm$ 4.26	151.21 $\pm$ 4.26	1.99 $\pm$ 0.45
研究组 ($n=45$)	治疗前	151.36 $\pm$ 11.26	187.99 $\pm$ 8.71	3.08 $\pm$ 0.45
	治疗后	76.46 $\pm$ 8.75	92.46 $\pm$ 3.79	1.55 $\pm$ 0.37
t/P 对照组内值		18.312/ <0.001	25.403/ <0.001	13.135/ <0.001
t/P 研究组内值		35.234/ <0.001	67.646/ <0.001	17.617/ <0.001
t/P 治疗后组间值		21.920/ <0.001	69.118/ <0.001	5.066/ <0.001

2.5 2 组治疗前后肾功能指标比较 治疗前 2 组 SCr、BUN 水平比较差异无统计学意义 ($P>0.05$),治疗 3 个月后 2 组 SCr、BUN、24 h 尿蛋白水平均较治疗前降低,且研究组低于对照组 ($P<0.01$),见表 6。

2.6 2 组治疗前后 KPS、PS、QOL 评分比较 治疗前 2 组 KPS、PS、QOL 评分比较差异均无统计学意义 ($P>0.05$),治疗后 2 组 KPS、QOL 评分均升高,PS 评分降低,且研究组升高/降低幅度大于对照组 ($P<0.01$),见表 7。

3 讨 论

多发性骨髓瘤是一种常见的恶性肿瘤,其主要起源于浆细胞的恶变,这种肿瘤能够生成单一克隆的免疫球蛋白,同时也可抑制正常免疫球蛋白的产生^[12]。

表 6 对照组与研究组患者治疗前后肾功能指标比较 ($\bar{x}\pm s$)

Tab.6 Comparison of renal function indexes before and after treatment between patients in the control group and the study group

组 别	时间	SCr ($\mu\text{mol/L}$)	BUN (mmol/L)	24 h 尿蛋白 (mg/24 h)
对照组 ($n=45$)	治疗前	128.59 $\pm$ 12.54	12.33 $\pm$ 2.55	238.46 $\pm$ 12.36
	治疗后	105.12 $\pm$ 4.12	8.99 $\pm$ 2.01	115.16 $\pm$ 15.15
研究组 ($n=45$)	治疗前	129.66 $\pm$ 11.05	12.54 $\pm$ 3.01	233.46 $\pm$ 24.15
	治疗后	86.64 $\pm$ 6.11	6.05 $\pm$ 1.33	105.15 $\pm$ 12.02
t/P 对照组内值		11.928/ <0.001	6.900/ <0.001	22.199/ <0.001
t/P 研究组内值		22.855/ <0.001	13.230/ <0.001	31.907/ <0.001
t/P 治疗后组间值		16.822/ <0.001	8.183/ <0.001	3.472/ <0.001

表 7 对照组与研究组患者治疗前后 KPS、PS、QOL 评分比较 ($\bar{x}\pm s$, 分)

Tab.7 Comparison of KPS, PS, and QOL scores before and after treatment between patients in the control group and the study group

组 别	时间	KPS 评分	PS 评分	QOL 评分
对照组 ($n=45$)	治疗前	68.11 $\pm$ 4.65	2.88 $\pm$ 0.89	27.58 $\pm$ 2.45
	治疗后	79.89 $\pm$ 2.65	1.44 $\pm$ 0.65	39.48 $\pm$ 3.18
研究组 ($n=45$)	治疗前	67.77 $\pm$ 3.79	2.78 $\pm$ 0.72	26.89 $\pm$ 1.98
	治疗后	88.01 $\pm$ 2.79	0.83 $\pm$ 0.54	50.18 $\pm$ 3.47
t/P 对照组内值		14.765/ <0.001	8.765/ <0.001	19.886/ <0.001
t/P 研究组内值		28.850/ <0.001	14.534/ <0.001	39.106/ <0.001
t/P 治疗后组间值		14.156/ <0.001	4.525/ <0.001	15.250/ <0.001

随着疾病的进展,极易广泛扩散,并在晚期容易出现复发。虽然造血干细胞移植作为该疾病的治疗方法已展现出潜在的效益,但由于技术、经济和安全性等因素的限制,该技术在临床实践中尚未被广泛应用^[13]。因此,优化药物治疗方案对于提高患者的生存率和生活质量至关重要。传统的硼替佐米联合地塞米松治疗虽在一定程度上显示出治疗效果,但长期应用会产生耐药性,导致治疗效果并不理想。近年来,来那度胺被引入 MM 治疗中,该药物可选择性地抑制骨髓浆细胞的异常克隆扩增,从而减缓肿瘤细胞的生长,而将其与传统药物组合使用时,可能为多发性骨髓瘤患者带来更为有效和安全的治疗选择^[14]。

在本研究中,研究组有效治疗率达到了 86.67%,而对照组则为 68.89%。这表明添加来那度胺到硼替佐米联合地塞米松治疗方案中,显著提高了治疗的有效性。这是因为来那度胺是一种免疫调节剂,能增强 NK 细胞对骨髓瘤细胞的攻击和杀伤^[15]。此外,它还可以导致肿瘤细胞生长受阻,激活周期蛋白依赖性激酶的抑制作用,同时抑制肿瘤的血管生成,加速肿瘤细胞的增殖和死亡过程,从而有助于患者病情的改善。

本结果还显示,治疗前 2 组患者的血清 M 蛋白、 β_2 微球蛋白、骨髓瘤细胞比例差异无统计学意义,但治疗后均有所降低,研究组降低更明显,这表明加用来那度胺患者病情得到了更好的控制。分析原因为,来那度胺作为一种免疫调节药物,有效地增强了自然杀伤细胞(NK 细胞)对骨髓瘤细胞的识别和杀灭能力。此外,它还能够阻断肿瘤细胞的生长周期,促使周期蛋白依赖性激酶的抑制因子增加,从而抑制肿瘤细胞的血管生成,这些作用共同促进肿瘤细胞的增殖受阻和促进其凋亡,进而有助于患者病情的改善和恢复。这与毛沛沛^[16]等的研究一致。

慢性炎症反应不仅是导致 MM 疾病进展的关键因素,同时也是引起肾功能受损的主因,其中 IL-6、IL-17、TGF- β 在其炎症反应损伤中具有重要作用。IL-6 是由骨髓基质细胞产生的,这种细胞因子在调节免疫反应中发挥作用,它可以刺激 T 细胞和活跃的 B 细胞扩增,并驱动它们产生抗体,从而参与炎症反应过程。IL-17 通过结合其受体,增强基质细胞的黏附性,从而推进肿瘤细胞增长。TGF- β 是由肿瘤细胞与调节性 T 细胞共同产生的,它有能力抑制免疫反应^[17]。本结果中,治疗后 2 组患者的炎症标志物(IL-6、IL-17、TGF- β)均有下降,而研究组下降更为明显。这表明来那度胺有助于降低炎症反应水平,减轻炎症反应对患者的不良影响。分析原因为,来那度胺能够有效抑制血管新生,降低肿瘤血供,限制肿瘤细胞的营养供应,从而控制其生长和扩散。此外,来那度胺与地塞米松联合使用时,具有协同作用,可诱导肿瘤细胞凋亡,从而减轻肿瘤负担^[17]。除此之外,来那度胺还增加了体内的 T 细胞和自然杀伤细胞数量,同时提高了它们的活性水平,这有助于加强免疫系统对肿瘤的攻击,降低 IL-6 和 IL-17 等白细胞因子释放,并直接增强对肿瘤细胞的毒性,实现免疫抑制效果^[18-19]。

多发性骨髓瘤的一个主要并发症是肾功能损害,这是由于初期征兆不显著,许多患者在诊断出肾功能问题时已进入不可逆状态,导致预后不良,增加了死亡风险^[20-21]。在本研究中,2 组患者的 SCr 和 BUN 水平在治疗后都有所下降,而研究组降幅更明显($P < 0.05$),这说明来那度胺的使用可有效改善其肾功能。其原因为,慢性炎症反应是引起肾组织纤维化的一个常见原因。来那度胺可能通过减少炎症反应引起的纤维化反应,降低了肾脏组织的纤维化程度,这有助于维持肾功能和阻止肾病进展^[22]。此外,来那度胺作为一种抗肿瘤药物,可以抑制 MM 细胞的生长和扩散,进而减少 MM 细胞在肾脏中的浸润和破坏,进一步减轻炎

性反应和纤维化的发展^[23-24]。

微小 RNA(miRNA)是内在的小非编码 RNA,它在细胞的增殖和分化中起到调控作用。近期的研究揭示,miRNAs 在癌症的形成和进展中扮演关键角色,并经常被视为肿瘤的标志物^[25-26]。具体到多发性骨髓瘤,miR-223-3p 和 miR-140-5p 在此类患者中的表达量较低,并与肿瘤的形成和进展相关。本研究结果中,治疗后 2 组患者的 miRNA 表达水平均有所升高,而研究组升高更为明显,这提示来那度胺可能对 miRNA 的表达有正向的调控效应。来那度胺也可能与 miRNA 的目标基因或相关蛋白相互作用,进一步影响细胞增殖、分化和癌变过程,但这些机制的具体作用和相互之间的关系目前尚不明确,仍需进一步研究分析^[27]。在张煜等^[28]的研究中发现,血清外泌体中 miR-223-3p 在 MM 患者中的表达水平与健康对照组相比有显著差异,且经进一步分析后得知 miR-223-3p 的水平可以帮助识别和诊断 MM。其次,李超等^[29]的研究发现,血清中 miR-223-3p 和 miR-140-5p 的水平在多发性骨髓瘤患者中不仅与肿瘤的发展阶段和细胞分化程度有显著联系,还能够指示患者的肾脏健康状况,表明这些微小 RNA 分子在肿瘤进程中具有关键作用,同时也是监测肾功能损害的有效生物标志物。这进一步论证了本研究应用 miR-223-3p 作为疗效评估指标的准确性。此外,经过治疗后,2 组患者的生活质量均有所提高,研究组的改善更为明显。这意味着来那度胺的联合治疗不仅仅改善了疾病的控制效果,还提高了患者的整体生活质量。

综上所述,在多发性骨髓瘤的治疗中,VRD-lite 方案展现出了明显的效果,并有助于改进患者的肾功能、改善炎症反应状态以及提高生存质量,且对血清 miR-223-3p 和 miR-140-5p 的表达产生积极影响。

利益冲突:所有作者声明无利益冲突

作者贡献声明

孙永乐:设计和实施试验,撰写论文;陈哲、郝杰、姜敏、阎汉英:参与协作试验,采集数据和分析数据等工作;张灵:对数据进行核实,对文章进行审阅

参考文献

- [1] Cowan AJ, Green DJ, Kwok M, et al. Diagnosis and management of multiple myeloma: A review [J]. JAMA, 2022, 327 (5): 464-477. DOI: 10.1001/jama.2022.0003.
- [2] Hanamura I. Multiple myeloma with high-risk cytogenetics and its treatment approach [J]. Int J Hematol, 2022, 115 (6): 762-777. DOI: 10.1007/s12185-022-03353-5.
- [3] 阎臻,付晓瑞,李新敏,等. miR-140-5p 靶向调控 VEGFA 参与卵巢癌血管生成的作用机制 [J]. 现代肿瘤医学, 2021, 29 (7): 1118-1123. DOI: 10.3969/j.issn.1672-4992.2021.07.005.

- [4] 张助,毛朝明,蒋茜,等.常见化疗药物对免疫酶促反应的干扰效应[J].江苏大学学报:医学版,2021,31(1):64-68. DOI: 10.13312/j.issn.1671-7783.y200135.
- [5] 朱腾飞,王娜.地塞米松复合右美托咪定对胸腔镜肺切除术镇痛效果及炎性反应的影响[J].宁夏医科大学学报,2020,42(6):606-609. DOI: 10.16050/j.cnki.issn1674-6309.2020.06.012.
- [6] 罗曼,胡莉文,古学奎,等.来那度胺长期维持治疗对多发性骨髓瘤患者的临床疗效和预后评估[J].中国实验血液学杂志,2021,29(2):540-546. DOI: 10.19746/j.cnki.issn1009-2137.2021.02.037.
- [7] 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. DOI: 10.3760/cma.j.cn112138-20220309-00165.
- [8] Welch SA, Ward RE, Beauchamp MK, et al. The short physical performance battery (SPPB): A quick and useful tool for fall risk stratification among older primary care patients[J]. J Am Med Dir Assoc, 2021, 22(8): 1646-1651. DOI: 10.1016/j.jamda.2020.09.038.
- [9] Haraldstad K, Wahl A, Andenaes R, et al. A systematic review of quality of life research in medicine and health sciences[J]. Qual Life Res, 2019, 28(10): 2641-2650. DOI: 10.1007/s11136-019-02214-9.
- [10] Hanamura I. Multiple myeloma with high-risk cytogenetics and its treatment approach[J]. Int J Hematol, 2022, 15(6): 762-777. DOI: 10.1007/s12185-022-03353-5.
- [11] McNair KM, Zeitlin D, Slivka AM, et al. Translation of karnofsky performance status (KPS) for use in inpatient cancer rehabilitation[J]. PMR, 2023, 15(1): 65-68. DOI: 10.1002/pmrj.12741.
- [12] Guzdar A, Costello C. Supportive care in multiple myeloma[J]. Curr Hematol Malig Rep, 2020, 15(2): 56-61. DOI: 10.1007/s11899-020-00570-9.
- [13] 杨扬,夏忠军,张文皓,等.伊沙佐米、来那度胺、地塞米松治疗复发/难治多发性骨髓瘤的疗效与安全性分析:一项国内多中心真实世界研究[J].中华血液学杂志,2021,42(8):628-634. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2021.08.003.
- [14] 王慧娟,杨光忠,菅原,等.VRD 与 VCD 方案诱导治疗后序贯自体造血干细胞移植对新诊断的多发性骨髓瘤患者的疗效分析[J].首都医科大学学报,2021,42(4):615-622. DOI: 10.3969/j.issn.1006-7795.2021.04.017.
- [15] 毛沛沛,乔莎,贺莹.VRD-Iliite 方案治疗老年多发性骨髓瘤的疗效[J].癌症进展,2023,21(3):305-308. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2021.08.003.
- [16] 毛沛沛,杨琛.硼替佐米联合地塞米松、来那度胺化疗方案治疗多发性骨髓瘤的疗效和安全性评价[J].实用癌症杂志,2023,38(3):502-506. DOI: 10.3969/j.issn.1001-5930.2023.03.039.
- [17] 孙敬,范亚莉,刘润武,等.SAP 患儿 MIP-1 α 、TGF- β 1、IL-10 水平及其临床意义[J].中南医学科学杂志,2022,50(5):710-712. DOI: 10.15972/j.cnki.43-1509/r.2022.05.021.
- [18] 赵思捷,李森静,陈羽玲,等.血清 CST6、IL-17A 与多发性骨髓瘤骨病病情严重程度及预后的关系[J].疑难病杂志,2023,22(12):1307-1312. DOI: 10.3969/j.issn.1671-6450.2023.12.014.
- [19] 王碧薇,孙辉,陈曦,等.硼替佐米联合来那度胺治疗多发性骨髓瘤的临床疗效[J].中国老年学杂志,2022,42(9):2097-2099. DOI: 10.3969/j.issn.1005-9202.2022.09.016.
- [20] 张萌.老年多发性骨髓瘤患者老年学综合评估相关研究进展[J].疑难病杂志,2019,18(6):640-643. DOI: 10.3969/j.issn.1671-6450.2019.06.025.
- [21] 王焱,杨令芝,仰大贵,等.血清、尿液轻链 κ 、 λ 和多参数流式细胞术在多发性骨髓瘤诊断中的临床价值[J].河北医药,2021,43(24):3713-3716. DOI: 10.3969/j.issn.1002-7386.2021.24.007.
- [22] Voorhees PM, Kaufman JL, Laubach J, et al. Daratumumab, lenalidomide, bortezomib, and dexamethasone for transplant-eligible newly diagnosed multiple myeloma: The GRIFFIN trial[J]. Blood, 2020, 136(8): 936-945. DOI: 10.1182/blood.2020005288.
- [23] 蒋芳,王晓桃.lncRNA 与 miRNA 相互作用对多发性骨髓瘤肿瘤生物学行为影响的研究进展[J].医学综述,2021,27(19):3820-3825. DOI: 10.3969/j.issn.1006-2084.2021.19.014.
- [24] 朱平,梁欣泉,廖欣,等.吡柔比星调控原钙黏蛋白 10 的表达对多发性骨髓瘤细胞增殖、凋亡诱导的作用机制研究[J].疑难病杂志,2020,19(2):184-189. DOI: 10.3969/j.issn.1671-6450.2020.02.017.
- [25] 魏晓晶,邱录贵,郝牧.多发性骨髓瘤循环 miRNAs 的研究进展及应用[J].转化医学杂志,2021,10(3):178-182. DOI: 10.3969/j.issn.2095-3097.2021.03.011.
- [26] 韩泽宇,张晓阳,锁静,等.MiR-19a、miR-21 和 miR-29c 在多发性骨髓瘤中的表达及临床意义[J].河北医药,2024,46(24):3691-3696. DOI: 10.3969/j.issn.1002-7386.2024.24.002.
- [27] 郭秋霞,王吉刚,刘彦琴,等.来那度胺对多发性骨髓瘤患者自体移植造血干细胞采集影响[J].临床军医杂志,2021,49(1):37-39,43. DOI: 10.16680/j.1671-3826.2021.01.10.
- [28] 张煜,陈宏梅,卢旭,等.多发性骨髓瘤患者血清外泌体 miR-223-3p 的表达及临床意义[J].中华检验医学杂志,2020,43(4):446-451. DOI: 10.3760/cma.j.cn114452-20191230-00761.
- [29] 李超,杨如玉,段丽娟.多发性骨髓瘤患者血清中 miR-223-3p 和 miR-140-5p 表达水平与肾功能损害的相关性分析[J].中国卫生检验杂志,2023,33(6):717-720.

(收稿日期:2023-09-27)