

【DOI】 10.3969 / j.issn.1671-6450.2026.01.020

综 述

复发/难治性多发性骨髓瘤的药物治疗研究进展

刘廷雨综述 熊杰 张燕审校

基金项目: 国家自然科学基金资助项目(82260044)

作者单位: 550004 贵州贵阳 贵州医科大学临床医学院(刘廷雨); 贵州医科大学附属医院血液内科(熊杰、张燕)

通信作者: 张燕 E-mail: zhangyan20010802@ sina.com



【摘 要】 复发/难治性多发性骨髓瘤(RRMM) 是目前临床治疗的难点 ,其疾病异质性与耐药机制导致患者预后不佳。近年来 ,该病治疗策略正经历从传统化疗到靶向与免疫治疗的范式转移。文章系统综述了 RRMM 的药物治疗进展: 一方面 ,蛋白酶体抑制剂、免疫调节剂等传统靶向药物通过迭代优化持续突破疗效瓶颈; 另一方面 ,以单克隆抗体、抗体药物偶合物、双特异性抗体及嵌合抗原受体 T 细胞(CAR-T) 疗法为代表的免疫治疗 ,为多重耐药患者带来了深度且持久的缓解。未来 RRMM 的临床管理将迈向以生物标志物为导向的精准化、个体化全程治疗 ,并通过机制驱动联合策略与治疗关口前移 ,最终将其转变为一种可长期控制的慢性疾病。

【关键词】 复发/难治性多发性骨髓瘤; 靶向药物; 免疫疗法; 联合治疗

【中图分类号】 R733.3; R453

【文献标识码】 A

Research progress in drug therapy for relapsed/refractory multiple myeloma Liu Tingyu^{*} , Xiong Jie , Zhang Yan.

^{*} Clinical Medical College Guizhou Medical University , Guizhou , Guiyang 550004 , China

Funding program: National Natural Science Foundation of China(82260044)

Corresponding author: Zhang Yan E-mail: zhangyan20010802@ sina.com

【Abstract】 The management of relapsed/refractory multiple myeloma (RRMM) remains a formidable challenge due to disease heterogeneity and drug resistance. Recent years have witnessed a paradigm shift from conventional chemotherapy to targeted and immunotherapeutic strategies. This article comprehensively reviews the progress in drug therapy for RRMM. While traditional targeted agents, including proteasome inhibitors and immunomodulatory drugs, continue to evolve and break efficacy barriers through structural optimization and combination regimens, novel immunotherapies—such as monoclonal antibodies, antibody-drug conjugates, bispecific antibodies, and chimeric antigen receptor T-cell (CAR-T) therapies—have demonstrated unprecedented efficacy in achieving deep and durable responses, even in heavily pretreated patients. The future of RRMM clinical management lies in biomarker-guided precision medicine, mechanism-driven combination therapies, and the forward deployment of the most effective treatments, ultimately aiming to transform RRMM into a chronic and controllable condition.

【Key words】 Relapsed/refractory multiple myeloma; Targeted drugs; Immunotherapy; Combined therapy

多发性骨髓瘤(multiple myeloma ,MM) 是一种以浆细胞恶性增殖为特征的血液系统恶性肿瘤。20 世纪 90 年代前 ,MM 的治疗主要采用糖皮质激素和细胞毒性药物等传统化疗方案 ,中位生存期仅为 3~4 年^[1]。随着新药的出现及造血干细胞移植的应用 ,MM 的总生存期(overall survival ,OS) 及无进展生存期(progression-free survival ,PFS) 明显改善。据美国国家癌症研究所 SEER 数据库统计 ,MM 的 5 年生存率从 1995—1997 年的 32% 提升至 2012—2018 年的 58%^[2]。然而 ,患者对药物的耐药性渐趋明显 ,且个体差异也使治疗方案的选择更复杂 ,多数患者最终进展为复发/难治性多发性骨髓瘤(relapsed/refractory multiple myeloma ,RRMM)。近年来 ,RRMM 的治疗经历从传统细胞毒性化疗 ,到以蛋白酶体抑制剂(proteasome inhibitors ,PIs)、免疫调节剂(immunomodulatory drugs ,IMiDs) 为代表的分

子靶向治疗 ,再发展到当前以调动自身免疫系统为核心的免疫治疗的深刻范式革命 ,不仅带来了新的药物类别 ,更根本地改变了治疗的理念及策略。在此背景下 ,文章旨在以“耐药机制的演变”与“治疗策略的升级”为主线 ,系统梳理其演进历程: 评述传统靶向药物通过优化迭代巩固其基石地位 ,剖析单克隆抗体、抗体药物偶合物(antibody-drug conjugate ,ADC)、双特异性抗体和嵌合抗原受体 T 细胞(chimeric antigen receptor T-cell ,CAR-T) 疗法等免疫治疗重塑治疗格局; 最后基于当前挑战 ,展望通过联合策略、精准分型与全程管理来推动 RRMM 向慢性病管理的终极目标迈进 ,为临床实践提供兼具深度与前瞻性的视角。

1 传统靶向药物的优化与迭代

RRMM 患者的治疗基石曾长期依赖于 PIs、IMiDs ,近年来 ,这类传统靶向药物通过结构优化、剂型改良及联合用药策略 ,

持续拓展于临床应用。与此同时,针对 B 细胞淋巴瘤因子 2(B-cell lymphoma-2, BCL-2)、核输出蛋白(XPO1)等新兴靶点的药物研发,也为特定人群带来了突破性治疗选择。

1.1 蛋白酶体抑制剂 PIs 通过干扰细胞的泛素-蛋白酶体系统,诱导肿瘤细胞凋亡^[3],目前仍是 RRMM 的核心药物。硼替佐米作为第一代 PIs,虽革新了治疗格局,但其可逆的结合方式及对神经组织的脱靶效应导致了固有的耐药与神经毒性问题。卡非佐米作为第二代 PIs 代表,通过不可逆的环氧酮机制与更高 $\beta 5$ 亚基选择性和抑制活性,成为了更持久、更深度缓解的 PIs^[4],这在 ENDEAVOR 试验中直接表现为卡非佐米相对硼替佐米治疗明显改善了中位 PFS(18.7 个月 vs. 9.4 个月)及中位 OS(47.6 个月 vs. 40.0 个月)^[5],但其潜在的心脏毒性需在临床应用密切监测。伊沙佐米作为首个口服 PIs,则代表了优化治疗与长期管理的另一维度,为维持治疗和脆弱人群提供了关键选择。以色列一项多中心回顾性研究分析了 78 例伊沙佐米治疗曾接受过硼替佐米及 IMiDs 治疗的 RRMM 患者,中位 PFS 为 24 个月,2 年 OS 率为 80%^[6]。随着 PIs 在 MM 治疗中的广泛应用,耐药问题逐渐凸显,推动了新型 PIs 的研发。Marizomib 作为第三代 PIs 代表,是唯一的非肽类 PI^[4],其亲脂性结构赋予其穿透血脑屏障的独特潜力,目前正针对伴中枢神经系统受累的 RRMM 患者开展 2 期临床试验(NCT05050305),结果备受期待^[7]。

PIs 的研发方向已聚焦于提升疗效、降低毒性及优化给药途径。卡非佐米和伊沙佐米在硼替佐米耐药和维持治疗场景中确立了地位。未来,具有独特组织分布特性(如 Marizomib)或更优安全性特征的新一代 PIs,有望进一步丰富 RRMM 的治疗选择。

1.2 免疫调节剂与 Cereblon E3 连接酶调节剂(CELMoDs) IMiDs 与 CELMoDs 的共同核心机制在于结合 Cereblon 蛋白,调控底物蛋白降解^[8]。来那度胺与泊马度胺为 IMiDs 的代表。MM-009 和 MM-010 两项 III 期临床试验均比较了来那度胺联合地塞米松(Rd)与单药地塞米松的疗效,基于此结果可将 Rd 方案联合其他药物治疗 RRMM^[9]。第三代 IMiDs 泊马度胺对 Cereblon 蛋白具有更高亲和力,显示出更强的免疫调节活性和更优的安全性,为早期对来那度胺耐药的患者提供了有效的后续选择^[9-10]。我国多项临床数据结果显示含泊马度胺的方案治疗 RRMM 的客观缓解率(ORR)达 75%及以上^[11-12]。

CELMoDs 的代表药物伊贝度胺(CC-220)和美齐度胺(CC-92480)的出现标志着靶向蛋白降解疗法的重大突破,它们对 Cereblon 蛋白的亲合力较泊马度胺明显提升(泊马度胺约 20%,伊贝度胺约 50%,美齐度胺约 100%),并能更有效地诱导 Cereblon 蛋白形成活性闭合构象,从而能更高效地降解 Ikaros 和 Aiolos 这 2 个对骨髓瘤细胞生存至关重要的转录因子^[8,13]。临床前研究显示,CELMoDs 在来那度胺/泊马度胺耐药的骨髓瘤细胞中仍具活性,且与 PIs、CD38 单抗等协同增效^[13-14],这种机制上的深化,使得 CELMoDs 有望重塑 RRMM 的后线治疗格局。目前,伊贝度胺的 III 期 EXCALIBUR-RRMM 研究正评估其联合方案在早期 RRMM 中的疗效^[15]。美齐度胺的 I / II 期试验评估了其联合方案在多线耐药 RRMM(包括抗 B 细胞成熟抗原治

疗失败)中显示出显著活性,尤其联合 PIs 时 ORR 达 75%~85%,为现有药物耐药的 RRMM 患者提供了新的治疗选择^[13],其长期疗效与安全性仍需更多临床试验验证。

从 IMiDs 到 CELMoDs 标志着靶向蛋白质降解疗法在 MM 领域的深化。CELMoDs 不仅为多重耐药患者带来了新希望,其与现有疗法的协同效应也预示着联合治疗策略的巨大潜力。

1.3 其他小分子靶向药物 BCL-2 是抗凋亡蛋白家族的核心成员,在多种血液系统恶性肿瘤中过表达,可使肿瘤细胞逃避凋亡并产生耐药性^[16]。BCL-2 抑制剂维奈克拉为伴 t(11;14)易位或 BCL-2 高表达的 RRMM 患者提供了精准治疗选择。BELLINI 试验表明^[17],维奈克拉联合硼替佐米和地塞米松(Vd)与安慰剂相比可显著改善 PFS(22.4 个月 vs. 11.5 个月),但在无 t(11;14)易位或 BCL-2 低表达患者中病死率增加,强调了生物标志物指导下的精准应用的重要性。Kambhampati 等^[18]研究表明 t(11;14)易位患者接受维奈克拉治疗的反应率是非易位患者的 12 倍,且对硼替佐米敏感者使用维奈克拉联合硼替佐米的反应率更高(50% vs. 24%)。He 等^[19]荟萃分析表明,维奈克拉多药联合方案(如 PIs/IMiDs/达雷妥尤单抗)疗效显著优于维奈克拉联合地塞米松双药方案,且携带 t(11;14)易位或 BCL-2 高表达患者为最佳获益人群。综上,维奈克拉联合方案在优势人群中疗效显著,而在非优势人群中风险增加,强有力地证明了生物标志物指导下的应用至关重要。

XPO1 抑制剂塞利尼索通过强制核质运输,诱导肿瘤抑制蛋白核内滞留并激活凋亡通路^[20]。一项纳入 1 087 例 RRMM 患者的荟萃分析显示,含塞利尼索方案的 ORR 为 46.91%,即使在多线耐药患者及高危人群中仍保持活性^[21]。邱丽芬等^[22]一项多中心回顾性研究表明,53 例接受塞利尼索联合方案治疗的 RRMM 患者中,47 例可评估者的 ORR 为 44.7%,表明含塞利尼索方案对多线治疗、多药暴露及 RRMM 患者是一个有效的选择。

埃普奈明作为我国自主研发的全球首个 DR4/DR5 激动剂,通过激活凋亡受体诱导不依赖 p53 的细胞凋亡,于 2023 年 11 月在我国获批联合沙利度胺和地塞米松为 ≥ 2 线治疗失败的 RRMM 患者治疗,主要不良反应为肝损伤、过敏反应及肿瘤溶解综合征,但风险可控^[23]。

BCL-2 与 XPO1 抑制剂等小分子靶向药物的成功,凸显了 RRMM 治疗“同病异治”的精准医学理念。未来,基于基因分型、表达谱等生物标志物来筛选优势人群,是实现疗效最大化的关键。

2 免疫治疗时代的崛起与突破

2.1 单克隆抗体 单克隆抗体类药物的应用标志着 MM 进入免疫治疗时代。CD38 参与多种细胞功能,因在 MM 细胞上高表达成为核心靶点^[24];细胞表面受体信号淋巴细胞活化分子家族成员 7(SLAMF7)则通过肿瘤细胞特异性表达实现选择性杀伤^[25]。

达雷妥尤单抗作为首个获批用于治疗 MM 的人特异性抗 CD38 抗体,通过补体依赖性细胞毒性、抗体依赖性细胞毒性/吞噬作用及直接诱导凋亡等免疫机制清除 MM 细胞,减少耐药亚克隆。Gozzetti 等^[26]研究显示达雷妥尤单抗单药或联合方案

(来那度胺/硼替佐米/卡非佐米/泊马度胺)能显著延缓疾病进展、降低死亡风险。苏杰等^[24]也证实临床中使用达雷妥尤单抗后,一些生物标志物如 β_2 -微球蛋白、M蛋白、骨髓细胞、异常浆细胞水平等显著低于对照组,反映了肿瘤负荷的降低。我国一项单中心回顾性研究中纳入了43例RRMM患者均采用含达雷妥尤单抗的联合方案治疗,结果显示ORR为74.4%,完全缓解率(complete response,CR)为25.6%,安全性可控^[27]。以上均支持了达雷妥尤单抗在控制疾病进展中的有效性。

艾沙妥昔单抗是另一种靶向CD38特定表位的单克隆抗体,与达雷妥尤单抗相比,无需交联即可直接诱导细胞凋亡,并能有效地抑制CD38酶活性以调节免疫微环境^[28]。尽管两者作用模式部分重叠,导致达雷妥尤单抗耐药后换用艾沙妥昔单抗疗效受限^[29],但在未接受过CD38抗体治疗的RRMM患者中,艾沙妥昔单抗联合卡非佐米和地塞米松展现出卓越疗效(ORR为85%),值得注意的是,该方案对高危遗传、髓外病灶等患者仍疗效受限,提示这些患者可能需要更前沿的治疗^[30]。艾沙妥昔单抗于2025年1月在我国上市,需要更多的临床数据验证其有效性及安全性。

ELOQUENT-2试验结果显示^[31],与Rd比,联合靶向SLAMF7的埃罗妥珠单抗可改善PFS(19.4个月vs.14.9个月)和ORR(79%vs.66%),疾病进展或死亡风险降低27%,考虑为Rd增强了其对MM细胞的细胞毒性。ELOQUENT-3试验显示^[32],与泊马度胺联合地塞米松(Pd)比较,埃罗妥珠单抗联合Pd方案(EPd)显著改善OS(29.8个月vs.17.4个月),中位OS延长超12个月,死亡风险降低41%,且EPd是目前唯一在RRMM中证实有OS获益的含Pd三联方案,但该药目前在我国未上市。

单克隆抗体,特别是CD38单抗,已深度融入RRMM的全线治疗。不同靶点、不同机制的抗体药物为联合治疗提供了丰富组合。未来研究将更聚焦于优化抗体序贯策略、克服原发/继发耐药,以及探索与新型免疫疗法的联合。

2.2 抗体药物偶合物与双特异性抗体 ADC通过“精准导航+定点爆破”机制,结合单抗体靶向性与化疗剂的细胞毒性实现对肿瘤细胞的选择性杀伤。贝兰他单抗(Belantamab)是首个获批治疗RRMM的靶向B细胞成熟抗原(B-cell maturation antigen,BCMA)的ADC。然而,因DREAMM-3试验未证实其疗效优于Pd方案,且存在眼部毒性,已退出美国市场^[25]。但其联合Vd/Pd方案(DREAMM-6/8)的临床试验疗效较好,且More等^[33]汇总多国真实世界数据均证实了其疗效和安全性,体现其在真实临床环境中的价值。目前,贝兰他单抗在联合疗法中展现出潜在协同效应,多项试验正探索其组合策略。

双特异性抗体可同时结合肿瘤细胞靶抗原与内源性效应细胞,形成免疫突触并激活效应细胞,从而选择性诱导肿瘤细胞裂解^[34]。特立妥单抗(Teclistamab)是全球首个获批的BCMA×CD3双抗,II期MajesTEC-1研究显示^[35],其单药治疗RRMM的ORR达65%,中位PFS为11.3个月,皮下注射阶梯式递增剂量可有效降低细胞因子释放综合征(cytokine release syndrome,CRS)风险,且与现有三线药物相比,疗效显著优于塞利尼索(ORR为26%)和贝兰他单抗(ORR为31%),且避免了塞

利尼索的胃肠道毒性及贝兰他单抗的眼部毒性,为三重难治性RRMM患者提供更优选择。MajesTEC-1研究C队列显示^[36],对既往接受过BCMA靶向治疗的RRMM患者,缓解率仍超50%;一项多中心回顾性研究显示,接受特立妥单抗治疗的106例RRMM患者ORR为66%,亚组分析既往BCMA直接治疗暴露患者的ORR为59%^[37],体现其在多线治疗后的卓越价值。

G蛋白偶联受体C类第5组成员D(GPRC5D)作为孤儿受体,因其表达不依赖于BCMA,为BCMA靶向治疗失败后的“接力治疗”提供了可能^[38],此设想已通过GPRC5D CAR-T细胞疗法(OriCAR-017)单中心I期试验得到初步验证^[39]。塔奎妥单抗(Talquetamab)是一种同时靶向T细胞表面CD3与GPRC5D的双特异性抗体,其单药或联合治疗(达雷妥尤单抗/特立妥单抗)均显示出高缓解率(ORR≥60%),对难治RRMM亦有效,且毒性谱与BCMA靶向药物不同,主要为皮肤、指甲相关不良事件,感染风险相对较低^[40-41]。目前特立妥单抗与塔奎妥单抗均已在我国上市,但上市时间较短,需要更多的临床数据验证其疗效及安全性。

双特异性抗体凭借其“即用型”、可及性高及对极度难治患者仍有效的特点,正迅速成为RRMM后线治疗的新标准。BCMA与GPRC5D双抗的序贯或联合应用,是当前研究的热点,旨在最大化延长患者的免疫治疗获益。

2.3 嵌合抗原受体T细胞治疗 CAR-T治疗为RRMM患者带来新希望,通过与癌细胞抗原结合激活信号传导,触发T细胞增殖并释放杀伤性细胞因子^[42]。目前CAR-T治疗以BCMA靶向产品为代表,如西达基奥仑赛(cilta-cel),2022年3月成为中国首个获FDA批准的细胞治疗产品。CARTITUDE-1研究结果显示^[43],cilta-cel治疗97例既往中位治疗线数为6线的RRMM患者,ORR达97%,严格CR为67%,在可评估微小病灶残留(MRD)的57例患者中,阴性率为93%,为RRMM带来了前所未有的深度缓解。此外,我国自主研发的伊基奥仑赛(CT103A)、泽沃基奥仑赛(CT053)也相继上市,丰富了临床选择^[44]。喻敏等^[45]回顾性分析了20例既往中位治疗线数为3线的RRMM使用BCMA CAR-T治疗后ORR为75%,CR为50%,最常见不良反应为CRS(90%),但安全性可控。除BCMA CAR-T治疗外,SLAMF7、GPRC5D、CD38、CD138、CD19等靶点的CAR-T治疗亦在研究中。

CAR-T治疗在RRMM中仍面临肿瘤细胞通过抗原下调或突变引起免疫逃逸与复发、抑制性骨髓微环境及T细胞初始质量差导致CAR-T耗竭与功能障碍、CRS和免疫效应细胞相关神经毒性综合征等不良反应,以及个性化制备流程复杂、成本高昂及治疗延迟等多重挑战^[46]。当前研究正通过探索GPRC5D/BCMA等新靶点及双/多靶向设计以克服抗原逃逸、优化CAR结构与基因修饰以增强细胞持久性和活性、开发同种异体CAR-T及联合其他免疫调节剂以改善肿瘤微环境,多维度提升RRMM患者的长期预后^[47]。

CAR-T疗法代表了目前RRMM治疗的深度突破,但其长期疗效、安全性及可及性仍是关注焦点。未来发展方向在于通过技术创新降低成本、提升便利性,并通过合理的联合策略与序贯治疗,将短期深度缓解转化为长期生存获益。

3 总结与展望

近年来,RRMM 的治疗正经历从“细胞毒性”到“免疫赋能”的深刻范式转移。核心目标是从非选择性的细胞毒性杀伤,转向对“肿瘤细胞-免疫系统-骨髓微环境”这一复杂生态系统的精准调控。传统靶向药物通过迭代优化继续发挥重要作用,而免疫治疗通过激活或赋能免疫系统,为多重耐药患者带来深度且持久的缓解。未来 RRMM 的临床管理需构建前瞻性、个体化的全程策略,主要聚焦四大核心维度: (1) 精准化决策。即从经验医学到以生物标志物为导向的科学医学,如对于维奈克拉 μ (11;14) 易位和 BCL-2 高表达是疗效的“通行证”,这要求其在应用前必须进行严格的遗传学检测。BCMA 靶向疗法的疗效与抗原表达水平相关,而 GPRC5D 等新兴靶点的价值,在于为 BCMA 靶向治疗失败后的“抗原逃逸”提供了明确的“接力”靶点。未来,利用二代测序和流式细胞术动态监测肿瘤细胞的抗原表达谱,将成为制定序贯免疫治疗策略的常规手段。(2) 协同化模式。即从药物“堆砌”转向机制驱动联合,如 CELMoDs 不仅能直接诱导肿瘤细胞凋亡,还能显著改善免疫微环境、增强 T 细胞功能,这与依赖效应 T 细胞发挥杀伤作用的双特异性抗体和 CAR-T 疗法形成了天然的互补。未来研究应优先探索这类基于机制协同的联合方案,而非简单的药物叠加,以期实现“1+1>2”的疗效,并可能克服单药耐药。(3) 治疗布局前移。将深度缓解关口前置以获得最大生存效益,CAR-T 细胞疗法和双特异性抗体在末线患者中展现的深度和持久缓解令人瞩目,但这恰恰说明将其局限于后线可能是一种巨大的资源浪费。对于高危遗传学异常、早期复发等预后极差的患者,在治疗早期应用这些最强效的疗法以追求深度缓解甚至 MRD 阴性,可能比在后线经历多轮无效治疗更能带来长期的生存获益。(4) 系统化管理。即从关注疗效到全程管控挑战,建立 CRS、眼部毒性、感染风险等不良反应的快速识别与规范化处理流程,是确保患者安全、保障治疗强度、最终将短期深度缓解转化为长期生存获益的关键支撑。展望未来,仍需直面诸多挑战,免疫治疗的长期耐受性(如抗原逃逸、T 细胞耗竭)、高危/髓外病变患者疗效不理想,以及 CAR-T 等疗法高昂的成本与可及性,是横亘在前的现实障碍。下一步的研究需聚焦于开发新靶点、优化 CAR 结构、探索“即用型”同种异体疗法并推动生产工艺简化以降低成本。通过技术创新与临床策略的深度融合,将 RRMM 进一步推向可长期控制的慢性疾病。

参考文献

- [1] 黄源,张慧. 硼替佐米为主联合化疗方案与传统化疗方案治疗多发性骨髓瘤的疗效比较 [J]. 现代肿瘤医学, 2020, 28(1): 117-120. DOI: 10.3969/j.issn.1672-4992.2020.01.029.
- [2] Garfall AL. New biological therapies for multiple myeloma [J]. Annu Rev Med, 2024, 75: 13-29. DOI: 10.1146/annurev-med-050522-033815.
- [3] Bazarbachi AH, Al Hamed R, Malard F, et al. Relapsed refractory multiple myeloma: A comprehensive overview [J]. Leukemia, 2019, 33(10): 2343-2357. DOI: 10.1038/s41375-019-0561-2.
- [4] 吴姣,刘竞. 蛋白酶体抑制剂在多发性骨髓瘤中耐药的研究进展 [J]. 中南大学学报: 医学版, 2021, 46(8): 900-908. DOI: 10.11817/j.issn.1672-7347.2021.200430.
- [5] Dimopoulos MA, Goldschmidt H, Niesvizky R, et al. Carfilzomib or bortezomib in relapsed or refractory multiple myeloma (endeavor): An interim overall survival analysis of an open-label, randomised, phase 3 trial [J]. Lancet Oncol, 2017, 18(10): 1327-1337. DOI: 10.1016/s1470-2045(17)30578-8.
- [6] Cohen YC, Magen H, Lavi N, et al. Ixazomib-based regimens for relapsed/refractory multiple myeloma: Are real-world data compatible with clinical trial outcomes? A multi-site israeli registry study [J]. Ann Hematol, 2020, 99(6): 1273-1281. DOI: 10.1007/s00277-020-03985-9.
- [7] Kegyes D, Gulei D, Drula R, et al. Proteasome inhibition in combination with immunotherapies: State-of-the-art in multiple myeloma [J]. Blood Rev, 2023, 61: 101100. DOI: 10.1016/j.blre.2023.101100.
- [8] Abdallah N, Kumar SK. New therapies on the horizon for relapsed refractory multiple myeloma [J]. Hematol Oncol Clin North Am, 2024, 38(2): 511-532. DOI: 10.1016/j.hoc.2023.12.013.
- [9] Derudas D, Capraro F, Martinelli G, et al. Old and new generation immunomodulatory drugs in multiple myeloma [J]. Panminerva Med, 2020, 62(4): 207-219. DOI: 10.23736/s0031-0808.20.04125-7.
- [10] Richardson P, Beksac M, Oriol A, et al. Pomalidomide, bortezomib, and dexamethasone versus bortezomib and dexamethasone in relapsed or refractory multiple myeloma: Final survival and subgroup analyses from the optimism trial [J]. Eur J Haematol, 2025, 114(5): 822-831. DOI: 10.1111/ejh.14365.
- [11] 宾燕成,李虎生,叶光剑,等.含泊马度胺的方案治疗复发难治性多发性骨髓瘤的有效性和安全性 [J]. 临床医学研究与实践, 2025, 10(6): 33-36. DOI: 10.19347/j.cnki.2096-1413.202506009.
- [12] 杨满,黄琰,张灵秀,等.泊马度胺为主方案治疗复发难治性多发性骨髓瘤的临床效果研究 [J]. 中国实验血液学杂志, 2025, 33(2): 431-436. DOI: 10.19746/j.cnki.issn1009-2137.2025.02.017.
- [13] Van De Donk N, Bahlis NJ, Pawlyn C, et al. The role of celmod agents in multiple myeloma [J]. Onco Targets Ther, 2025, 18: 921-933. DOI: 10.2147/ott.S398118.
- [14] Liu Y, Mo CC, Hartley-Brown MA, et al. Targeting ikaros and aios: Reviewing novel protein degraders for the treatment of multiple myeloma, with a focus on iberdomide and mezigdomide [J]. Expert Rev Hematol, 2024, 17(8): 445-465. DOI: 10.1080/17474086.2024.2382897.
- [15] Lonial S, Dimopoulos MA, Berdeja JG, et al. Excalibur-rrmm: A phase iii trial of iberdomide, daratumumab, and dexamethasone in relapsed/refractory multiple myeloma [J]. Future Oncol, 2025, 21(14): 1761-1769. DOI: 10.1080/14796694.2025.2501920.
- [16] 陈雅洁,侯勇哲,游静茹,等.Bcl-2 抑制剂治疗多发性骨髓瘤的研究进展 [J]. 实用药物与临床, 2023, 26(3): 263-268. DOI: 10.14053/j.cnki.ppcr.202303016.
- [17] Kumar SK, Harrison SJ, Cavo M, et al. Venetoclax or placebo in combination with bortezomib and dexamethasone in patients with relapsed or refractory multiple myeloma (BELLINI): A randomised, double-blind, multicentre, phase 3 trial [J]. Lancet Oncol, 2020, 21(12): 1630-1642. DOI: 10.1016/s1470-2045(20)30525-8.
- [18] Kambhampati S, Galligan D, Huang CY, et al. A single-center retrospective cohort analysis of venetoclax in relapsed/refractory multiple myeloma [J]. Leuk Lymphoma, 2020, 61(5): 1211-1219. DOI: 10.1080/10428194.2019.1709835.

- [19] He W , He F , Hu H. Efficacy and safety of venetoclax-based regimens in relapsed or refractory multiple myeloma: A systematic review and meta-analysis of prospective clinical trials [J]. *Ann Med* , 2023 , 55(1) : 1029-1036.DOI: 10.1080/07853890.2023.2186480.
- [20] Mccurdy A , Visram A. The role of belantamab mafodotin , selinexor , and melflufen in multiple myeloma [J]. *Curr Hematol Malig Rep* , 2022 , 17(6) : 306-318.DOI: 10.1007/s11899-022-00682-4.
- [21] Shafei L , Bashir S , Chan EW , et al. Efficacy and safety of selinexor for patients with relapsed and refractory multiple myeloma: A meta-analysis [J]. *Curr Probl Cancer* , 2024 , 50: 101076.DOI: 10.1016/j.currproblecancer.2024.101076.
- [22] 邝丽芬 , 房佰俊 , 陈文明 , 等.含塞利尼索方案治疗复发难治多发性骨髓瘤的疗效与安全性分析: 一项中国多中心真实世界研究 [J]. *临床血液学杂志* , 2022 , 35(9) : 626-632. DOI: 10.13201/j.issn.1004-2806.2022.09.005.
- [23] 中国临床肿瘤学会(CSCO) 白血病患者委员会, 中国临床肿瘤学会(CSCO) 淋巴瘤专家委员会, 中国临床肿瘤学会(CSCO) 骨髓瘤筹备委员会. 埃普奈明治疗复发难治多发性骨髓瘤临床应用指导原则(2024 年版) [J]. *白血病·淋巴瘤* , 2024 , 33(2) : 74-81.DOI: 10.3760/cma.j.cn115356-20231228-00121.
- [24] 苏杰 , 周雪 , 李莎燕. 复发难治多发性骨髓瘤患者含达雷妥尤单抗方案治疗疗效观察 [J]. *临床和实验医学杂志* , 2025 , 24(4) : 359-363.DOI: 10.3969/j.issn.1671-4695.2025.04.006.
- [25] Chen Q , Zhang M , Zheng S , et al. Therapeutic progress in relapsed/ refractory multiple myeloma [J]. *Ann Hematol* , 2024 , 103(6) : 1833-1841.DOI: 10.1007/s00277-024-05730-y.
- [26] Gozzetti A , Ciofini S , Simoncelli M , et al. Anti cd38 monoclonal antibodies for multiple myeloma treatment [J]. *Hum Vaccin Immunother* , 2022 , 18(5) : 2052658.DOI: 10.1080/21645515.2022.2052658.
- [27] 曾含嫣 , 林志娟 , 李志峰 , 等.达雷妥尤单抗为基础的方案治疗复发难治性多发性骨髓瘤的有效性及其安全性: 单中心真实世界数据 [J]. *中国实验血液学杂志* , 2024 , 32(3) : 763-767. DOI: 10.19746/j.cnki.issn1009-2137.2024.03.016.
- [28] 胡耀方 , 陈晓勤 , 王韵 , 等.复发难治骨髓瘤应用单克隆抗体和抗体偶联药物的研究进展 [J]. *临床肿瘤学杂志* , 2024 , 29(11) : 1131-1136.DOI: 1009-0460(2024) 11-1131-06.
- [29] Djebbari F , Poynton M , Sangha G , et al. Outcomes of anti-CD38 isatuximab plus pomalidomide and dexamethasone in five relapsed myeloma patients with prior exposure to anti-C38 daratumumab: Case series [J]. *Hematology* , 2022 , 27(1) : 204-207. DOI: 10.1080/16078454.2022.2028978.
- [30] De Novellis D , Derudas D , Vincelli D , et al. Clinical efficacy of isatuximab plus carfilzomib and dexamethasone in relapsed/refractory multiple myeloma patients [J]. *Eur J Haematol* , 2025 , 114(1) : 105-114.DOI: 10.1111/ejh.14314.
- [31] Dimopoulos MA , Lonial S , White D , et al. Elotuzumab plus lenalidomide/dexamethasone for relapsed or refractory multiple myeloma: ELOQUENT-2 follow-up and post-hoc analyses on progression-free survival and tumour growth [J]. *Br J Haematol* , 2017 , 178(6) : 896-905.DOI: 10.1111/bjh.14787.
- [32] Dimopoulos MA , Dytfield D , Grosicki S , et al. Elotuzumab plus pomalidomide and dexamethasone for relapsed/refractory multiple myeloma: Final overall survival analysis from the randomized phase II ELOQUENT-3 trial [J]. *J Clin Oncol* , 2023 , 41(3) : 568-578. DOI: 10.1200/jco.21.02815.
- [33] Morè S , Offidani M , Corvatta L , et al. Belantamab mafodotin: From clinical trials data to real-life experiences [J]. *Cancers (Basel)* , 2023 , 15(11) : 2948.DOI: 10.3390/cancers15112948.
- [34] 刘梦楠 , 黄湘华. 双特异性抗体治疗复发/难治性多发性骨髓瘤的研究进展 [J]. *肾脏病与透析移植杂志* , 2024 , 33(2) : 171-176.DOI: 10.3969/j.issn.1006-298X.2024.02.014.
- [35] Usmani SZ , Garfall AL , Van De Donk N , et al. Teclistamab , a B-cell maturation antigen×cd3 bispecific antibody , in patients with relapsed or refractory multiple myeloma (MajesTEC-1) : A multicentre , open-label , single-arm , phase 1 study [J]. *Lancet* , 2021 , 398(10301) : 665-674.DOI: 10.1016/s0140-6736(21) 01338-6.
- [36] Touzeau C , Krishnan AY , Moreau P , et al. Efficacy and safety of teclistamab in patients with relapsed/refractory multiple myeloma after BCMA-targeting therapies [J]. *Blood* , 2024 , 144(23) : 2375-2388. DOI: 10.1182/blood.2023023616.
- [37] Dima D , Davis JA , Ahmed N , et al. Safety and efficacy of teclistamab in patients with relapsed/refractory multiple myeloma: A real-world experience [J]. *Transplant Cell Ther* , 2024 , 30(3) : 308.e301-308.e313.DOI: 10.1016/j.jct.2023.12.016.
- [38] 张明月 , 李娜 , 赵江珊 , 等.Gprc5d car-t 细胞靶向治疗复发难治性多发性骨髓瘤的研究进展 [J]. *临床血液学杂志* , 2025 , 38(7) : 572-576.DOI: 10.13201/j.issn.1004-2806.2025.07.015.
- [39] Zhang M , Wei G , Zhou L , et al. Gprc5d CAR T cells (oricar-017) in patients with relapsed or refractory multiple myeloma (polaris) : A first-in-human , single-centre , single-arm , phase 1 trial [J]. *Lancet Haematol* , 2023 , 10(2) : e107-e116. DOI: 10.1016/s2352-3026(22) 00372-6.
- [40] Elemian S , Al Hadidi S. Targeting GPRC5D in multiple myeloma [J]. *Expert Rev Anticancer Ther* , 2024 , 24(5) : 229-238.DOI: 10.1080/14737140.2024.2343114.
- [41] 龚怡如 , 黄婧 , 黄琳. 针对 G 蛋白偶联受体 C 类 5 成员 D 的双特异性抗体药物——塔奎托单抗 [J]. *临床药物治疗杂志* , 2025 , 23(3) : 28-32 , 53.DOI: 10.3969/j.issn.1672-3384.2025.03.005.
- [42] Dabas P , Danda A. Revolutionizing cancer treatment: A comprehensive review of CAR-T cell therapy [J]. *Med Oncol* , 2023 , 40(9) : 275.DOI: 10.1007/s12032-023-02146-y.
- [43] Berdeja JG , Madduri D , Usmani SZ , et al. Ciltacabtagene autoleucel , a B-cell maturation antigen-directed chimeric antigen receptor t-cell therapy in patients with relapsed or refractory multiple myeloma (CARTITUDE-1) : A phase 1b/2 open-label study [J]. *Lancet* , 2021 , 398(10297) : 314-324.DOI: 10.1016/s0140-6736(21) 00933-8.
- [44] 李弈雪 , 李亚军 , 曾若兰 , 等.多发性骨髓瘤 CAR-T 治疗现状: 挑战与希望并存 [J]. *中国癌症防治杂志* , 2024 , 16(4) : 392-398. DOI: 10.3969/j.issn.1674-5671.2024.04.02.
- [45] 喻敏 , 孔繁聪 , 周玉兰 , 等.BCMA CAR-T 治疗复发/难治性多发性骨髓瘤患者的长期疗效和影响因素分析 [J]. *中国肿瘤临床* , 2024 , 51(7) : 342-347. DOI: 10.12354/j.issn.1000-8179.2024.20240398.
- [46] Sterner RC , Sterner RM. CAR-T cell therapy: Current limitations and potential strategies [J]. *Blood Cancer J* , 2021 , 11(4) : 69. DOI: 10.1038/s41408-021-00459-7.
- [47] Zhang X , Zhang H , Lan H , et al. CAR-T cell therapy in multiple myeloma: Current limitations and potential strategies [J]. *Front Immunol* , 2023 , 14: 1101495.DOI: 10.3389/fimmu.2023.1101495.

(收稿日期: 2025-08-21)