

基于硼替佐米的 BAD、BCD 和 BRD 化疗方案 治疗初治多发性骨髓瘤的疗效和安全性

张婷, 马永超, 杨莉莉, 师锦宁

南京医科大学附属江宁医院血液科, 江苏 南京 211100

摘要: **目的** 探讨以硼替佐米为主的化疗方案治疗初治多发性骨髓瘤(MM)的临床疗效。**方法** 回顾性分析 2013 年 1 月至 2016 年 1 月收治的 66 例初治 MM 患者的临床资料,按照接受化疗方案不同分为 BAD 组(硼替佐米 + 阿霉素 + 地塞米松)22 例,BCD 组(硼替佐米 + 环磷酰胺 + 地塞米松)14 例和 BRD(硼替佐米 + 来那度胺 + 地塞米松)组 30 例。对三组短期疗效进行分析,记录总生存(OS)和无进展生存(PFS),根据 NCI 常见不良反应事件评价标准(CTCAE)第 4 版评估治疗期间的毒副反应。**结果** 三组患者总体发生率(ORR)比较无统计学差异($P > 0.05$)。所有患者均接受至少 4 个疗程化疗,ORR 71.2%,随着疗程数增加,患者完全缓解(CR)率与 ORR 率逐渐增加,接受 5~7 个疗程患者 ORR 79.6%,接受 8 个以上疗程患者 ORR 为 88.9%,三种不同疗程时的 ORR 率比较差异有统计学意义($P < 0.01$),以接受 8 个以上疗程患者 ORR 最高。本组 66 例患者随访时间 8~61 个月,截止随访时间为 2018 年 1 月 31 日,中位随访时间为 21 个月。全部患者中位 OS 48 个月(95% CI:20.47~101.53),中位 PFS 为 26 个月(95% CI:27.03~38.92),三组 OS($P = 0.996$)和 PFS($P = 0.956$)比较无统计学差异。所有患者不良反应症状较轻。三组间血液学毒性及消化道反应比较有统计学差异(P 均 < 0.01),以 BAD 组最高。**结论** 以硼替佐米为基础的 BAD、BCD 和 BRD 化疗方案对 MM 具有良好疗效,且 4 个月以上疗程临床疗效较显著,三种方案在 OS 及 PFS 未见统计学差异。在毒副作用评估方面 BAD 方案血液学及消化道毒副作用最高。

关键词: 多发性骨髓瘤; 硼替佐米; 地塞米松; 化学治疗; 不良反应

中图分类号: R 733.3 **文献标识码:** B **文章编号:** 1674-8182(2019)04-0504-05

Efficacy and safety of bortezomib-based BAD,BCD and BRD chemotherapy regimens in the newly treatment of multiple myeloma

ZHANG Ting, MA Yong-chao, YANG Li-li, SHI Jin-ning

Department of Hematology, The Affiliated Jiangning Hospital of Nanjing Medical University, Nanjing, Jiangsu 211100, China

Corresponding author: SHI Jin-ning, E-mail: jnyxyk@163.com

Abstract: Objective To investigate the clinical efficacy of bortezomib-based chemotherapy regimens in the newly treatment of multiple myeloma (MM). **Methods** The clinical data of 66 MM patients with newly treated admitted to hospital from January 2013 to January 2016 were retrospectively analyzed. According to different chemotherapy regimens, the patients were divided into BAD group (bortezomib + adriamycin + dexamethasone, $n = 22$), BCD group (bortezomib + cyclophosphamide + dexamethasone, $n = 14$) and BRD group (bortezomib + lenalidomide + dexamethasone, $n = 30$). The short-term curative effects of three regimens were observed, and the overall survival (OS) and progression-free survival (PFS) were recorded. Toxicity side effects during treatment were assessed according to the fourth edition of NCI-Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE). **Results** There was no significant difference in overall response rate (ORR) among three groups ($P > 0.05$). All patients received at least 4 courses of chemotherapy, and ORR was 71.2%. With the increase in number of chemotherapy courses, complete remission (CR) and ORR of patients increased gradually. ORR was 79.6% in patients receiving 5-7 courses and 88.9% in patients receiving more than 8 courses. There were significant differences in ORR rates among three different courses of treatment ($P < 0.01$), and ORR of patients receiving more than 8 courses was highest. The follow-up period of 66 patients ranged from 8 to 61 months, with a mean follow-up of 21 months. The deadline for follow-up was January 31, 2018. The median OS and PFS were 48 months (95% CI: 20.47 -

101.53) and 26 months (95% CI:27.03 – 38.92) respectively. There were no significant differences in OS($P=0.996$) and PFS($P=0.956$) among three groups. The adverse reactions were mild in all patients. The incidences of hematological toxicity and digestive tract reaction had statistical differences between three groups(all $P < 0.01$), and the highest was in BAD group. **Conclusions** Bortezomib-based BAD,BCD and BRD chemotherapy regimens have a good effect on MM, and the clinical efficacy is more obvious in patients receiving treatment for more than four months. There are no statistical differences in OS and PFS among three therapy regimens for MM patients. The hematological and gastrointestinal adverse reactions of BAD regimen are highest.

Key words: Multiple myeloma; Bortezomib; Dexamethasone; Chemotherapy; Adverse reaction

Fund program: Nanjing Medical Science and Technology Development Project (YKK15199)

多发性骨髓瘤(multiple myeloma, MM)是中老年人群常见的血液系统恶性疾病,以骨髓中浆细胞恶性增殖并大量分泌单克隆免疫球蛋白为特征,其起病徐缓,早期无明显症状,发病可引起相关器官或组织损伤,临床表现为贫血、骨痛、肾功能不全、感染、出血、神经症状、高钙血症、淀粉样变等^[1]。目前 MM 仍无法被治愈,传统的肿瘤化疗方案收效甚微,中位生存时间仅 3~4 年,近十余年随着自体干细胞移植技术的应用,蛋白酶体抑制剂、免疫调节剂等新药发现,大大地提高了患者的反应率及生存率^[2]。硼替佐米是第一个应用于临床的蛋白酶体抑制剂,已被多种指南推荐用于初始与复发难治性 MM 的治疗,近年来研究发现以硼替佐米为基础的多种联合化疗方案均可获得较好近期疗效并延长患者生存期^[3]。本研究回顾分析 66 例基于硼替佐米的不同化疗方案治疗的 MM 患者的临床资料,对其疗效及安全性进行总结。

1 资料与方法

1.1 临床资料 回顾性分析 2013 年 1 月至 2016 年 1 月收治的以硼替佐米为基础的联合化疗方案规律治疗至少 4 个疗程的初治 MM 患者的临床资料。MM 诊断符合《中国多发性骨髓瘤诊治指南(2017 版)》初发活动型(症状性)骨髓瘤诊断标准:(1)骨髓中浆细胞 >30%,或经组织活检证实为浆细胞瘤;(2)血清单克隆免疫球蛋白成分:IgG ≥ 35 g/L, IgA ≥ 20 g/L,或尿本周蛋白超过 1 g/24 h。MM 的分期参照 Durie-Salmon 标准,分为 I~III 期。最终符合标准患者 66 例,其中男 35 例,女 31 例,按照接受化疗方案不同分为 BAD 组(硼替佐米 + 阿霉素 + 地塞米松)22 例,BCD 组(硼替佐米 + 环磷酰胺 + 地塞米松)14 例和 BRD(硼替佐米 + 来那度胺 + 地塞米松)组 30 例。三组 MM 患者性别、年龄、免疫球蛋白、疾病分期方面比较差异无统计学意义(P 均 > 0.05),具有可比性。见表 1。

表 1 三组患者一般资料比较 (例)

项目	BAD 组 (n=22)	BCD 组 (n=14)	BRD 组 (n=30)	χ^2/F 值	P 值
男/女	13/9	8/6	14/16	1.904	0.579
年龄(岁, $\bar{x} \pm s$)	56.36 ± 9.83	60.11 ± 10.43	58.72 ± 9.54	0.692	0.504
ISS 分期					
I 期	6	1	2		
II 期	4	5	10	5.876	0.209
III 期	12	8	18		
类型					
IgG	16	8	14		
IgA	2	2	12	10.447	0.107
IgD 型	0	0	1		
轻链型	4	4	3		
ECOG 评分					
0~1 分	17	12	26	0.879	0.644
2~4 分	5	2	4		

1.2 纳入标准和排除标准 纳入标准:(1)符合上述诊断标准及分期标准的初始 MM 患者;(2)经骨髓、免疫球蛋白等相关检查确诊;(3)均接受以硼替佐米为基础的化疗 4 个疗程以上;(4)骨痛为主要临床表现,影像学检查可发现虫蚀样溶骨性损害病灶。排除标准:(1)冒烟型(无症状性)骨髓瘤,不分泌型骨髓瘤或浆细胞白血病患者;(2)3 个月内输注过血液制品;(3)因过敏性疾病、免疫性疾病而使用过免疫抑制剂或免疫调节剂患者;(4)合并其他肿瘤及严重脏器功能障碍;(5)临床资料不全。

1.3 治疗方法 BAD 组:硼替佐米 1.3 mg · m⁻² · d⁻¹,第 1、4、8、11 天静脉注射;阿霉素 10 mg · m⁻² · d⁻¹第 1~4 天静脉滴注;地塞米松 20 mg/d,第 1~4、8、11 天静脉注射。BCD 组:硼替佐米 1.3 mg · m⁻² · d⁻¹,第 1、4、8、11 天静脉注射;环磷酰胺 400 mg · m⁻² · d⁻¹第 1、4、8、11 天静脉滴注;地塞米松 20 mg/d,第 1~2、4~5、8~9、11~12 天静脉注射。BRD 组:硼替佐米 1.3 mg · m⁻² · d⁻¹,第 1、4、8、11 天静脉注射;来那度胺 25 mg/d,第 1~14 天口服;地塞米松 40 mg/d,第 1、8、15 天静脉注射。化疗过程中常规给予保护肝肾、消化系统治疗,予双磷酸盐治疗骨损伤,疗程结束后给予沙利度胺 100 mg/d 进行维持治

疗,同时服用阿司匹林肠溶片预防血栓形成。

1.4 观察指标 三组患者经过 4 周期化疗后,通过对尿尿常规、骨髓中浆细胞比例、血清单克隆免疫球蛋白(M 蛋白)定量、血尿轻链水平、 β_2 微球蛋白等生化指标检查,参照国际多发性骨髓瘤工作组(International Myeloma Working Group, IMWG)制定的评价标准对短期疗效进行评估。(1)完全缓解(CR):血尿相关指标阴性、软组织浆细胞瘤消失,M 蛋白呈阴性,骨髓内浆细胞低于 5%。(2)非常好的部分缓解(VGPR):血清 M 蛋白下降 90% 以上,尿蛋白水平 < 0.1 g/24 h;(3)部分缓解(PR):血清 M 蛋白量下降 50% 以上,或低于 0.2 g/24 h,如轻链蛋白 < 10 mg/L 时,但骨髓浆细胞比例 $\geq 30\%$,则骨髓内浆细胞数目下降 $\geq 50\%$;如软组织浆细胞瘤存在,则浆细胞瘤大小降低 $\geq 50\%$ 。(4)疾病稳定(SD):不符合 CR、VGPR、PR 和 PD 的患者。(5)疾病进展(PD):各项检测指标升高为基线水平的 25% 以上或软组织浆细胞瘤增大或出现新溶骨病变。统计总体反应率(ORR)和未缓解率(NRR),其中 ORR = CR + VGPR + PR, NRR = SD + PD。记录总生存期(OS)和无进展生存(PFS),其中 OS 指从确诊到出现任何原因引起死亡的时间;PFS 指从开始治疗到出现疾病进展、复发或死亡的时间。根据 NCI 常见不良反应事件评价标准(CTCAE)第 4 版评估治疗期间的毒副反应。

1.5 随访 自诊断之日起对患者进行随访,截至 2018 年 1 月 31 日。随访方式:调阅门诊资料及住院病历;电话、微信随访;对于随访患者失败或未随访到患者本人,通过电话联系患者亲属以掌握准确信息。

1.6 统计学方法 采用 SPSS 20.0 软件进行统计分析。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用单因素方差分析。计数资料采用百分比形式表示,组间比较采用 χ^2 检验或 Fisher 精确概率检验;生存分析采用 Kaplan-Meier 法、Log-Rank 检验差异性。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 三组患者近期疗效比较 三组患者 ORR 比较无统计学差异($P > 0.05$)。见表 2。

2.2 疗程与疗效的关系 所有患者均接受至少 4 个疗程化疗,ORR 为 71.2%。随着疗程数增加,患者 CR 率与 ORR 率逐渐增加,接受 5~7 个疗程患者 ORR 为 79.6%,接受 8 个以上疗程患者 ORR 为 88.9%。三种不同疗程时 ORR 率比较差异有统计学意义($P < 0.01$),以接受 8 个以上疗程患者 ORR 最高。见表 3。

2.3 给予硼替佐米化疗方案治疗 MM 的生存分析 66 例患者随访时间为 8~61 个月,截止随访时间为 2018 年 1 月 31 日,中位随访时间为 21 个月。全部患者中位 OS 48 个月(95% CI:20.47~101.53),中位 PFS 为 26 个月(95% CI:27.03~38.92),三组 OS($P = 0.996$)和 PFS($P = 0.956$)比较无统计学差异。见图 1、图 2。

2.4 不良反应 所有患者不良反应症状较轻,血液学反应主要为白细胞或血小板减少;外周神经毒性主要为肢体麻木、疼痛;消化道反应包括纳差、恶心、呕吐、腹泻、便秘等;多数为 1~2 级毒性反应,在经对症治疗均有效缓解。三组血液学毒性及消化道反应比较有统计学差异(P 均 < 0.01),以 BAD 组最高。见表 4。

表 2 两组患者近期疗效比较 例(%)

组别	例数	CR	PR + VGPR	SD	PD	ORR
BAD 组	22	7(31.8)	12(54.5)	2(9.1)	1(4.5)	19(86.4)
BCD 组	14	5(35.7)	6(42.9)	1(7.1)	2(14.3)	11(78.6)
BRD 组	30	3(10.0)	14(46.7)	9(30.0)	4(13.3)	17(56.7)
χ^2 值						5.930
P 值						0.052

表 3 不同疗程患者疗效比较 例(%)

化疗时间	例数	CR	PR + VGPR	SD	PD	ORR
4 疗程	66	15(22.7)	32(48.5)	12(18.2)	7(10.6)	47(71.2)
5~7 疗程	54	18(33.3)	25(46.3)	6(11.1)	5(9.3)	43(79.6)
8 个以上疗程	18	13(72.2)	3(16.7)	1(5.6)	1(5.6)	16(88.9)
χ^2 值						10.924
P 值						0.005

表 4 三组不良反应比较 (例)

不良反应	BAD 组 (n=22)	BCD 组 (n=14)	BRD 组 (n=30)	χ^2 值	P 值
血液学毒性	12	7	4	11.120	0.003
≤ 2 级	10	6	4		
3~4 级	2	1	0		
外周神经毒性	13	6	10	3.375	0.185
≤ 2 级	11	5	8		
3~4 级	2	1	2		
感染	8	5	4	5.043	0.080
≤ 2 级	6	4	4		
3~4 级	2	1	0		
消化道反应	14	6	4	14.535	0.001
≤ 2 级	9	4	3		
3~4 级	5	2	1		
肝功能损伤	4	3	2	2.310	0.315
≤ 2 级	3	3	2		
3~4 级	1	0	0		
心脏毒性	2	1	3	0.093	0.955
≤ 2 级	2	1	3		
3~4 级	0	0	0		
水肿	3	3	4	0.537	0.764

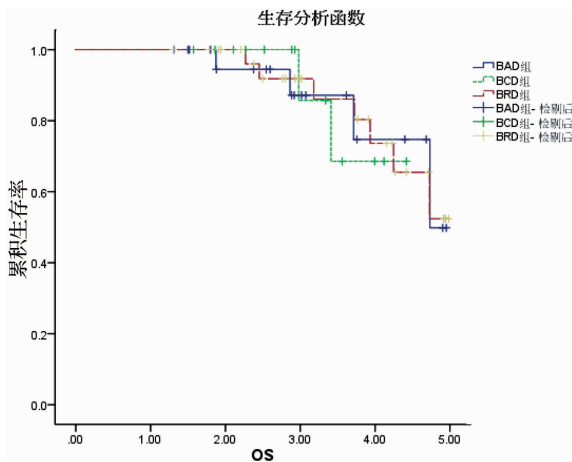


图 1 三组 OS 比较

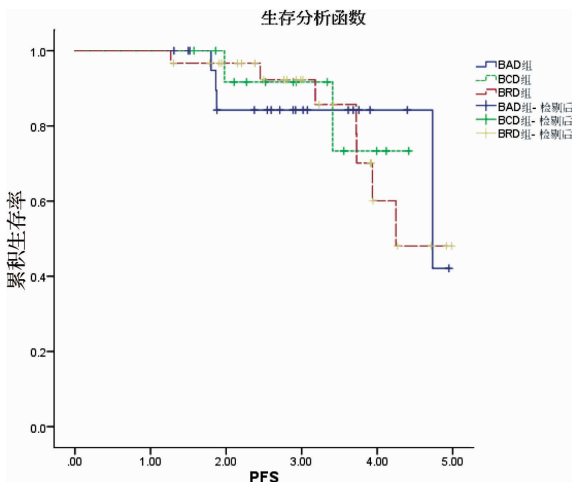


图 2 三组 PFS 比较

3 讨论

MM 的肿瘤细胞起源于骨髓中浆细胞,以骨髓中克隆性浆细胞增殖、血清和尿液中可检测出其分泌的单克隆免疫球蛋白为主要特征,并导致相关靶器官受损,引起高钙血症、溶骨性破坏、肾贫血、感染等临床症状^[4]。如果得不到及时有效的治疗、干预,骨组织将会受到严重破坏^[5]。既往研究指出,在血液系统恶性肿瘤中,治疗后取得深度缓解对于患者的 PFS 及 OS 是至关重要的,但是在一些难治性及复发性 MM 患者中,CR 的实现往往困难重重,其大部分原因可能在于局部深层次病灶未能彻底清除^[6-7]。目前临床研究多集中在治疗疗效及生活质量之间的平衡、最佳的治疗顺序、通过多种治疗方式达到长期缓解抑或治愈的问题、高危冒烟骨髓瘤的抢先治疗以及维持治疗所起到的作用。

MM 治疗的核心仍是自体干细胞移植,但是多数患者发病时年龄较大而不适于该疗法,另一方面新药的研发也使得该病治疗更为有效,过往治疗的选择局限于烷化剂类药物,疗效不佳且副作用大,蛋白酶抑制剂及免疫调节剂等新药的研发,对改善患者预

后有很大的提高^[8]。近年来在各种临床指南中均推荐硼替佐米联合化疗方案作为 MM 的治疗手段^[9]。硼替佐米是针对蛋白酶体的靶向药,主要作用于泛素和蛋白酶体信号通路,通过与蛋白酶活性位点相结合,避免泛素化蛋白降解而发挥抗肿瘤作用^[10-12]。也有研究发现硼替佐米在上调 P53、P27 和 cyclinE 等抑制肿瘤相关蛋白活性的同时,调控核因子- κ B 活性,抑制细胞增殖相关基因,促进癌细胞凋亡^[13-14]。多项研究发现硼替佐米为基础的联合化疗方案能够起到协同效应,提高 MM 的治疗效果,较传统化疗具有更高更好的疗效和延长生存期的作用^[13,15]。

硼替佐米联合地塞米松是最早报道的联用方案,根据药物作用细胞及分子机制,研究者逐步在原有化疗方案上探索增加不同药物,形成 BAD、BCD 和 BRD 等方案^[16],但是各个方案间临床效率及不良反应率的比较缺乏相关的报道。本研究结果显示硼替佐米对治疗 MM 呈现较好的疗效,BAD、BCD 和 BRD 组 ORR 分别为 86.4%、78.6% 和 56.7%,BAD 和 BCD 组在 CR 和 ORR 均略高于 BRD 组,但无统计学差异,该结果与王珂^[17]的研究结果相似。在沈静等^[18]汇集 8 篇文献 1 627 例患者的 Meta 分析中,也发现硼替佐米三药联合效果优于二药联合,其中 BAD 和 BCD 疗效无统计学差异,本研究与之相同。本文有效率略高于大型临床研究,可能与本研究样本较小,且均为初发病例有关,需进一步进行大型临床试验的验证。同时,所有患者在 4 个疗程过后 ORR 达到 71.2%,随着接受疗程的增加 ORR 率逐渐升高,显示硼替佐米起效快及快速缓解病情的特点,硼替佐米对 MM 的早期抑制作用有助于早期达到 CR,以获得更长的反应持续时间及 PFS、OS。在 8~61 个月的随访中,全部患者中位 OS 48 个月(95% CI: 20.47 ~ 101.53),中位 PFS 为 26 个月(95% CI: 27.03 ~ 38.92),三组 OS($P=0.996$)和 PFS($P=0.956$)比较无统计学差异。

MM 化疗引起的副作用一直是临床医师关注的重点,本研究中出现的血液学毒性、周围神经病变和感染均为 MM 化疗的典型不良事件,血液学毒性主要以白细胞、血小板减少为主,以 BAD 组的血液学毒性、消化道反应最高,主要以 1~2 级反应为主,3、4 级均较罕见。

综上所述,本研究无论 BAD、BCD 或 BRD 方案均具有较好的短期效果,且随着疗程延长治疗效果逐步提升,三组在 OS 和 PFS 方面无统计学差异,治疗过程中需注意血液学反应、外周神经毒性和消化道反应等毒副作用。

参考文献

- [1] Chavda SJ, Yong K. Multiple myeloma[J]. Br J Hosp Med (Lond), 2017, 78(2): C21 - C27.
- [2] 庄韵, 金志超, 季鸥, 等. 皮下硼替佐米治疗多发性骨髓瘤疗效和安全性的系统评价和 Meta 分析[J]. 中国临床药理学杂志, 2017, 33(9): 841 - 844.
- [3] 李慧娉, 高大. 沙利度胺联合硼替佐米治疗多发性骨髓瘤的临床效果[J]. 热带医学杂志, 2017, 17(5): 626 - 629.
- [4] Paludo J, Mikhael JR, LaPlant BR, et al. Pomalidomide, bortezomib, and dexamethasone for patients with relapsed lenalidomide-refractory multiple myeloma[J]. Blood, 2017, 130(10): 1198 - 1204.
- [5] 刘涛, 赵一. FLT3-ITD 在多发性骨髓瘤中的表达及对 Notch mRNA 水平的调节作用[J]. 中国临床研究, 2018, 31(11): 51 - 54.
- [6] 范文霞. 硼替佐米联合方案治疗多发性骨髓瘤的疗效分析[D]. 重庆: 第三军医大学, 2015.
- [7] 高丽霞, 贾晓玲, 胡军, 等. 硼替佐米在多发性骨髓瘤患者维持治疗中的疗效观察[J]. 中国实验血液学杂志, 2017, 25(4): 1101 - 1104.
- [8] 徐丽丽, 邱慧颖, 胡晓霞, 等. 含硼替佐米的联合化疗方案治疗初诊多发性骨髓瘤患者的疗效比较[J]. 中华血液学杂志, 2014, 35(5): 448 - 450.
- [9] Rajkumar SV. Multiple myeloma: 2014 Update on diagnosis, risk-stratification, and management[J]. Am J Hematol, 2014, 89(10): 998 - 1009.
- [10] 郭冬梅, 李纯璞, 杜书静, 等. 以硼替佐米为主的化疗方案治疗多发性骨髓瘤效果观察[J]. 山东医药, 2015, 55(36): 77 - 79.
- [11] 梁贻隐, 任汉云, 岑溪南, 等. 硼替佐米为基础的化疗方案治疗多发性骨髓瘤患者的疗效及预后因素分析[J]. 中华血液学杂志, 2014, 35(3): 225 - 230.
- [12] 刘辉, 傅琤琤, 薛胜利, 等. 硼替佐米皮下注射治疗多发性骨髓瘤患者的疗效及安全性研究[J]. 中华血液学杂志, 2013, 34(10): 868 - 872.
- [13] Mohty B, Malard F, Mohty B, et al. The effects of bortezomib on bone disease in patients with multiple myeloma[J]. Cancer, 2014, 120(5): 618 - 623.
- [14] Petrucci MT, Giraldo P, Corradini P, et al. A prospective, international phase 2 study of bortezomib retreatment in patients with relapsed multiple myeloma[J]. Br J Haematol, 2013, 160(5): 649 - 659.
- [15] Zeng Z, Lin J, Chen J. Bortezomib for patients with previously untreated multiple myeloma: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials[J]. Ann Hematol, 2013, 92(7): 935 - 943.
- [16] 董月华, 徐风华, 赵丽君. 含硼替佐米的 BDT/BCD/BAD 化疗方案治疗初诊多发性骨髓瘤[J]. 实用医药杂志, 2016, 33(4): 298 - 301.
- [17] 王珂. 含硼替佐米的不同联合化疗方案治疗初诊多发性骨髓瘤的临床分析[D]. 郑州: 郑州大学, 2016.
- [18] 沈静, 刘卓刚, 杨威. 硼替佐米联合不同化疗药物治疗多发性骨髓瘤疗效和安全性的 Meta 分析[J]. 现代肿瘤医学, 2016, 24(21): 3469 - 3475.

收稿日期: 2018-08-07 修回日期: 2018-09-05 编辑: 王宇

(上接第 503 页)

- [6] Asa SL, Casar-Borota O, Chanson P, et al. From pituitary adenoma to pituitary neuroendocrine tumor (PitNET): an International Pituitary Pathology Club proposal[J]. Endocr Relat Cancer, 2017, 24(4): C5 - C8.
- [7] Agustsson TT, Baldvinsdottir T, Jonasson JG, et al. The epidemiology of pituitary adenomas in Iceland, 1955-2012: a nationwide population-based study[J]. Eur J Endocrinol, 2015, 173(5): 655 - 664.
- [8] Hu Y, Yang J, Chang Y, et al. SNPs in the aryl hydrocarbon receptor-interacting protein gene associated with sporadic non-functioning pituitary adenoma[J]. Exp Ther Med, 2016, 11(3): 1142 - 1146.
- [9] Daly AF, Jaffrain-Rea ML, Ciccarelli A, et al. Clinical characterization of familial isolated pituitary adenomas[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2006, 91(9): 3316 - 3323.
- [10] Daly AF, VanbellinPRLen JF, Khoo SK, et al. Aryl hydrocarbon receptor-interacting protein gene mutations in familial isolated pituitary adenomas: analysis in 73 families[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2007, 92(5): 1891 - 1896.
- [11] DiGiovanni R, Serra S, Ezzat S, et al. AIP Mutations are not identified in patients with sporadic pituitary adenomas[J]. Endocr Pathol, 2007, 18(2): 76 - 78.
- [12] Georgitsi M, Heliövaara E, Paschke R, et al. Large genomic deletions in AIP in pituitary adenoma predisposition[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2008, 93(10): 4146 - 4151.
- [13] Igreja S, Chahal HS, Akker SA, et al. Assessment of p27 (cyclin-dependent kinase inhibitor 1B) and aryl hydrocarbon receptor-interacting protein (AIP) genes in multiple endocrine neoplasia (MEN1) syndrome patients without any detectable MEN1 gene mutations[J]. Clin Endocrinol (Oxf), 2009, 70(2): 259 - 264.
- [14] Ozfirat Z, Korbonits M. AIP gene and familial isolated pituitary adenomas[J]. Mol Cell Endocrinol, 2010, 326(1/2): 71 - 79.
- [15] Chahal HS, Stals K, Unterländer M, et al. AIP mutation in pituitary adenomas in the 18th century and today[J]. N Engl J Med, 2011, 364(1): 43 - 50.

收稿日期: 2018-10-15 修回日期: 2018-11-06 编辑: 石嘉莹