

# 多发性骨髓瘤微环境介导的免疫逃逸机制研究

黑肖飞, 卢绪章

南京医科大学附属常州市第二人民医院血液科, 江苏 常州 213000

**摘要:** 多发性骨髓瘤 (MM) 是一种由骨髓浆细胞异常增生引起的血液系统恶性肿瘤。疾病的进展受到免疫抑制肿瘤微环境 (TME) 的强烈调控, 这种微环境的变化有利于肿瘤细胞的扩散。随着新型药物的临床应用, 患者的生存状况已得到很大改善, 如今, 几种基于 T 细胞的免疫疗法, 如双特异性抗体、免疫检查点抑制剂和嵌合抗原受体 T 细胞免疫疗法 (CAR-T), 正在成功进入免疫治疗领域, 在临床试验中取得了非常有希望的结果。然而, 与临床化疗中观察到的情况相似, MM 细胞似乎能够逃避免疫疗法, 特别是通过与骨髓微环境的相互作用。本文总结了疾病进展过程中骨髓微环境细胞成分的变化以及所涉及的相关信号通路, 旨在阐述骨髓微环境介导 MM 细胞免疫逃逸的潜在作用机制。

**关键词:** 多发性骨髓瘤; 微环境; 免疫抑制; 免疫衰竭; 免疫抵抗; 细胞凋亡

中图分类号: R733.3 文献标识码: A 文章编号: 1674-8182(2024)06-0950-05

## Research on the mechanism of immune escape mediated by microenvironment in multiple myeloma

HEI Xiaofei, LU Xuzhang

Department of Hematology, The Second People's Hospital of Changzhou Affiliated to Nanjing Medical University, Changzhou, Jiangsu 213000, China

Corresponding author: LU Xuzhang, E-mail: luxuzhang2008@163.com

**Abstract:** Multiple myeloma (MM) is a malignant tumor of the hematological system caused by abnormal proliferation of plasma cells in bone marrow. The progression of the disease is strongly regulated by immunosuppressive tumor microenvironment (TME), which is beneficial to the spread of tumor cells. The survival of patients have been greatly improved with the clinical application of new drugs. At present, several T cell-based immunotherapies, such as bispecific antibodies, immune checkpoint inhibitors and chimeric antigen receptor T-cell immunotherapy (CAR-T), are successfully entering the field of immunotherapy with very promising results in clinical trials. However, similar to what has been observed in clinical chemotherapy, MM cells appear to be able to evade immunotherapy, especially through interaction with the bone marrow microenvironment. This paper summarizes the changes in cellular composition and related signaling pathways in bone marrow microenvironment during the disease progression, in order to explain the potential mechanism of immune escape of MM cells mediated by the bone marrow microenvironment.

**Keywords:** Multiple myeloma; Microenvironment; Immunosuppression; Immune failure; Immune resistance; Apoptosis

**Fund program:** Changzhou Social Development Science and Technology Support Project (CE20205027); Fund Project for Major Research of Changzhou Municipal Health Commission (ZD202018)

多发性骨髓瘤 (multiple myeloma, MM) 是一种以骨髓中单克隆浆细胞浸润为特征的浆细胞血液病, 是第二常见的血液恶性肿瘤, 占血液恶性肿瘤死亡的 20%。几十年来, MM 的传统治疗主要是基于烷化剂美法仑的高剂量化疗, 并结合自体干细胞移植。目前, 用于治疗 MM 的新型化疗药, 如蛋白酶体抑制剂、免疫调节剂以及组蛋白脱乙酰酶抑制剂已经投入使用。由于高度的遗传不稳定性和来自骨髓微环境的支持,

MM 细胞对迄今为止开发的几乎所有化疗药物均可产生耐药性<sup>[1-2]</sup>。对少数患者来说具有治愈潜力的唯一疗法是异基因干细胞移植, 但由于较高的移植相关死亡率, 这种非特异性的同种异体免疫疗法不再是治疗的首选。此后出现了非常成功的单克隆抗体, 如靶向 SlamF7 的埃罗妥珠单抗 (elotuzumab) 和靶向 CD38 的达雷妥尤单抗 (daratumumab), 在患者的治疗中实现了前所未有的应答率, 尤其是与免疫调节剂和蛋白酶

DOI: 10.13429/j.cnki.cjcr.2024.06.028

基金项目: 常州市社会发展科技支撑项目 (CE20205027); 常州市卫健委重大科研项目资助 (ZD202018)

通信作者: 卢绪章, E-mail: luxuzhang2008@163.com

出版日期: 2024-06-20

体抑制剂联合使用时<sup>[3]</sup>。

目前,通过开发T细胞结合的双特异性抗体<sup>[4]</sup>,嵌合抗原受体(CAR)转导的T细胞<sup>[5]</sup>和疫苗来引发和激活MM患者特异性自体T细胞的免疫疗法,进一步开发T细胞对MM细胞的毒力<sup>[6]</sup>。然而MM患者对免疫疗法的反应并不持久,这表明MM细胞能够逃避免疫疗法介导的杀伤作用。

以往的研究揭示了骨髓微环境介导的MM细胞的高度免疫抑制和免疫衰竭特性。此外,近年来发现,抗凋亡机制通过骨髓微环境中的细胞相互作用而显著上调,可以诱导MM细胞对免疫细胞的细胞毒性产生内在抗性。本文将就MM细胞逃避免疫细胞杀伤的三种机制进行阐述。

## 1 骨髓微环境介导的免疫抑制

骨髓瘤免疫抑制微环境的产生与骨髓微环境中细胞成分的变化和功能性免疫监视的丧失有关<sup>[7-9]</sup>。这些细胞变化涉及各种免疫抑制细胞的发育和募集,主要包括骨髓源性抑制细胞(MDSCs)、调节性T细胞(Tregs)、调节性B细胞(Bregs)和破骨细胞等。

1.1 MDSCs 骨髓源性抑制细胞是由CD11b<sup>+</sup>CD33<sup>+</sup>HLA<sup>-</sup>DR<sup>-</sup>的髓系细胞组成的异质性、不成熟群体,能够对机体抗肿瘤生长的先天性和获得性免疫反应产生抑制。在MM发展过程中,骨髓微环境中MDSC频率逐渐增加,直到在复发难治性MM患者中达到高峰<sup>[10]</sup>。并且在骨髓微环境中与肿瘤具有双向相互作用,即MDSCs促进MM生长并诱导产生免疫抑制;相反,MM细胞促进MDSC的发育<sup>[11]</sup>。特别是在通过白细胞介素(IL)-6和血管内皮生长因子(VEGF)等细胞因子激活的STAT3途径的驱动下,MDSC通过诱导MM微环境中的T细胞、NK细胞失活,以及促进Tregs发育、TH17的分泌来介导对骨髓瘤特异性T细胞反应的抑制。这些机制涉及一氧化氮(NO)、精氨酸酶、活性氧(ROS)、前列腺素E2(PGE2)等免疫抑制细胞因子<sup>[11-12]</sup>。

MDSCs主要通过三种机制抑制T细胞功能:(1)精氨酸耗竭;(2)产生高水平的NO;(3)产生ROS。MDSCs含有高水平的精氨酸酶,该酶耗尽微环境中的L-精氨酸,导致CD3 $\zeta$ 链(T细胞受体的组成部分)的产生受损。此外,L-精氨酸缺乏通过影响细胞周期调节因子导致T细胞增殖停滞<sup>[13]</sup>。NO可以增加T细胞凋亡,也可以通过抑制JAK3和STAT5的磷酸化来抑制IL-2介导的炎症级联反应<sup>[14]</sup>。高水平的ROS被认为是抑制T细胞激活和增殖的主要因素之一,过量的ROS可引起T细胞的功能衰竭,并通过凋亡相关因子配体途径增加T细胞的凋亡<sup>[15]</sup>。MDSCs可以促进Tregs,并干扰原始T细胞的淋巴归巢<sup>[16]</sup>;也可以通过膜结合的转化生长因子- $\beta$ 1(TGF- $\beta$ 1)诱导NK失活,从而发挥免疫抑制作用<sup>[17]</sup>。CD4<sup>+</sup>T细胞在激活和扩增后,发育成具有不同细胞因子谱的不同辅助性T细胞亚群,其中产生IL-17的亚群,称为Th17细胞,在包括MM在内的各种恶性肿瘤中促进血管生成和肿瘤生长。MDSCs招募Th17细胞并增加IL-17的产生,从而抑制T细胞的免疫功能<sup>[18]</sup>。

1.2 Tregs Tregs是以CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>FOXP3<sup>+</sup>CD127<sup>-</sup>为特征的T细胞亚群,Tregs可以在胸腺中自然产生或由效应T细胞诱

导生成,对抑制抗癌免疫有重要意义。众所周知,Tregs通过细胞相互作用和分泌抑制性细胞因子,如TGF- $\beta$ 和IL-10,抑制Th1、Th17、细胞毒性T细胞(CTL)、巨噬细胞和树突状细胞(DC)的功能<sup>[19]</sup>。从意义未明单克隆免疫球蛋白血症(MGUS)进展到MM,骨髓基质细胞中Tregs的频率逐渐增加<sup>[20]</sup>。包括Bregs在内的免疫抑制细胞有一个共同特征,即都高表达CD38,从而可以使用CD38靶向抗体[如达雷妥尤单抗和艾萨妥昔单抗(isatuximab)]减轻Tregs诱导的MM细胞免疫抑制<sup>[21]</sup>。研究发现,达雷妥尤单抗可快速耗尽骨髓中的CD38<sup>+</sup>Tregs、MDSCs和Bregs,在复发和难治性MM中,达雷妥尤单抗治疗后,细胞毒性T细胞数量、活化和克隆性增加<sup>[22]</sup>。使用CD38单抗不仅有可能靶向MM细胞,而且靶向免疫抑制细胞,以恢复骨髓微环境中存在的T细胞免疫抑制。

1.3 其他免疫抑制细胞 除上述外,间充质干细胞(MSCs)、破骨细胞和Bregs也参与免疫抑制环境的形成。已经表明,MM细胞和MSCs的相互作用将MSCs转化为具有免疫抑制作用的“恶性表型”细胞,该作用由Toll样受体4(TLR4)介导。MSCs可通过分泌IL-6、TGF- $\beta$ 、IL-10、PGE2等多种细胞因子,上调血管细胞黏附因子-1(VCAM-1)、细胞间黏附因子-1(ICAM-1)和CD40等表面分子的表达,抑制T细胞的活化和增殖,抑制DC的成熟和诱导T细胞分化,这促进了肿瘤生长和免疫逃逸<sup>[23-24]</sup>。破骨细胞也有助于免疫抑制环境,特别是通过产生增殖诱导配体(APRIL),它是在MM细胞上表达的B细胞成熟抗原(BCMA)和在MM细胞和Tregs上表达的穿膜蛋白活化物(TACI)的配体。APRIL/BCMA途径通过诱导基本信号级联(AKT,MAPK,NF- $\kappa$ B)促进MM细胞的生长和存活,还刺激骨髓微环境中VEGF和IL-10的上调<sup>[25]</sup>,并通过TACI信号传导促进Tregs的存活<sup>[26]</sup>。Bregs是CD19<sup>+</sup>CD24<sup>+</sup>CD38<sup>+</sup>的B细胞的一个亚群,它可以通过产生抗炎细胞因子IL-10和调节CD4<sup>+</sup>T细胞的活化和分化来调节免疫反应,并能够抑制NK细胞的抗体依赖的细胞毒性(ADCC)<sup>[27]</sup>。

## 2 骨髓微环境介导的免疫衰竭

骨髓微环境涉及的免疫衰竭表现在MGUS向活动性MM转变过程中的免疫检查点分子的上调。程序性死亡受体-1(PD-1)是一种重要的免疫抑制分子,在效应T细胞和NK细胞上表达,其配体PD-L1在MM细胞表面表达<sup>[28]</sup>,可以通过IFN- $\gamma$ 的诱导,也可以通过MEK/ERK和MYD88/TRAF6途径刺激TLR配体,来促进MM细胞上PD-L1的表达。免疫抑制状态下的骨髓微环境中有大量的“衰竭性T细胞”,此类细胞以高表达PD-1等免疫抑制分子为主要特征,相比于正常效应T细胞,这类细胞的增殖能力、免疫细胞因子的分泌能力、细胞毒效应均明显降低。作为活化T细胞表面的抑制受体,PD-1和PD-L1结合后,可下调T淋巴细胞和NK细胞对MM的细胞毒作用,增强肿瘤的致瘤性和侵袭性<sup>[29]</sup>。T细胞免疫球蛋白和ITIM结构域蛋白(TIGIT)是一种在T细胞和NK细胞上表达的抑制性受体<sup>[30]</sup>,最近被证明是一种新的免疫检查点。研究表明,MM的进展与CD8<sup>+</sup>T细胞上TIGIT的高水平表达有关,高表达

TIGIT 的 CD8<sup>+</sup> T 细胞表现出功能失调的表型,其特征是增殖减少,并且不能产生细胞因子来应答骨髓瘤抗原的刺激<sup>[31]</sup>。

目前的临床试验正在评估免疫检查点抑制剂单独或与 IMiDs 联合治疗的效果。已经证明免疫检查点抑制剂单独治疗,对复发或难治性 MM 患者无效<sup>[32]</sup>。此外,在 PD-1 抑制剂联合来那度胺和地塞米松的随机三期试验中,结果也并不令人满意,不管是对于新诊断的还是复发/难治性 MM 患者<sup>[33]</sup>。最近的一项研究引入了靶向 PD-1 和 NF- $\kappa$ B 受体激活剂配体 (RANKL) 的双特异性抗体,在阻断 PD-1 介导的免疫抑制的同时,减少了破骨细胞形成,从而增加抗 MM 免疫治疗的活性<sup>[34]</sup>。因此对于 PD-1 和 PD-L1 在 MM 中未来靶向的问题,可能需要对免疫抑制的肿瘤微环境进行额外的调节<sup>[35]</sup>。

### 3 骨髓微环境介导的凋亡抵抗

以上两种模式是目前所知的肿瘤免疫逃逸的主要机制。而事实上,还存在其他的免疫逃逸的“肿瘤固有”机制,最近的研究表明,细胞相互作用诱导的细胞凋亡抵抗是 MM 细胞免疫逃避的另一个重要机制,该机制通过 MM 细胞与骨髓微环境细胞的相互作用,由可溶性因子如 IL-6、APRIL 和生长因子等介导而产生的对效应 T/NK 细胞产生免疫抵抗。在分子水平上,骨髓微环境介导的免疫抵抗与细胞凋亡的抑制高度相关。下面将概述凋亡的主要途径以及它们如何参与由免疫杀伤细胞诱导的靶向细胞凋亡。

**3.1 凋亡是肿瘤细胞溶解的主要机制** 众所周知,诱导凋亡是 CTL 和 NK 细胞杀死肿瘤细胞的主要机制。程序性细胞死亡,即凋亡,是一种正常的细胞事件,主要由半胱天冬酶 (caspase) 介导<sup>[36]</sup>。caspase 依赖的凋亡由两种主要途径启动:外源性途径是通过刺激细胞表面的死亡受体 (TNFR1、FAS、DR4、DR5 或 DR6) 集聚,随后激活 caspase-8,随着其活性增加,切割并激活 caspase-3 和 caspase-7,这两种酶被称为“刽子手蛋白酶”,可以在细胞核中引起 DNA 片段化,启动细胞凋亡<sup>[37]</sup>。而内源性途径则是通过内部应激信号导致线粒体失稳态。涉及 BCL-2 家族成员 BH3 蛋白 (BID 和 BIM) 介导的促凋亡蛋白 BAK 和 BAX 的激活,来破坏线粒体膜<sup>[38]</sup>。这导致线粒体内的细胞色素 C 释放到胞质中,与 dATP 一起结合到衔接蛋白凋亡蛋白酶激活因子-1 (APAF-1) 上,形成“凋亡小体”,随后募集并激活 caspase-9(作用类似于 caspase-8),进而活化 caspase-3 和 caspase-7<sup>[39]</sup>,启动凋亡信号。

**3.2 骨髓微环境抑制细胞凋亡,产生免疫抵抗** 细胞-细胞和细胞-基质相互作用直接影响肿瘤细胞存活、生长和分化的多种信号转导途径的激活。实验证据表明,由骨髓微环境引发的抗凋亡途径在肿瘤细胞逃避免疫中起作用,此外,还引起对不同的免疫细胞毒性的抵抗力<sup>[40]</sup>。骨髓微环境的抗凋亡作用主要是通过激活多个信号通路,如 RAS/MEK/ERK、JAK/STAT3、PI3K/Akt 以及 NF- $\kappa$ B 信号通路,上调抗凋亡蛋白 BCL2 家族成员来实现的<sup>[41-42]</sup>。已知 BCL2 家族成员 BCL-2、BCL-XL 和 MCL-1,是 BAK 和 BAX 的负调节因子,BAX 具有从细胞质向线粒体移动的自然趋势,但抗凋亡蛋白 BCL-2、

BCL-XL 具有将 BAX 从线粒体移动到细胞质的反转位活性。BH3 通过中和抗凋亡的 BCL-2 蛋白间接激活 BAX/BAK 而介导线粒体膜的不稳定性<sup>[43]</sup>,相反,BCL-2 的上调可保护线粒体膜免受 BAK/BAX 的破坏。上述信号通路通过 BM-MSCs 产生的几种可溶性因子如 IL-6、IGF-1 或 VEGF 而激活<sup>[44]</sup>。

其次,整合素介导的 MSCs 与 MM 细胞的黏附影响细胞存活,并可能防止程序性细胞死亡。MM 细胞被证实表达 VLA-4 ( $\alpha$ 4 $\beta$ 1) 和 VLA-5 ( $\alpha$ 5 $\beta$ 1) 整合素纤维连接蛋白 (FN) 受体,与微环境中的整合素结合后,通过上调 BCL-2 表达来抑制药物诱导的细胞凋亡,为暴露于细胞毒性药物的 MM 细胞带来了生存优势<sup>[45]</sup>。MM 细胞与微环境之间通过可溶性因子或细胞间的相互作用也被认为显著上调了凋亡蛋白抑制物 (IAP) 家族。该家族最典型的成员是 XIAP 和 BIRC5,它们在人类肿瘤中经常过度表达。两种 IAP 蛋白都能抑制“刽子手”——caspase-3 和 caspase-7, XIAP 还抑制 caspase-9,从而抑制由免疫杀伤细胞诱导的肿瘤细胞凋亡。最后, MSCs 还可以通过上调抗氧化剂的产生来降低 ROS 水平和线粒体膜电位,从而显著抑制 caspase 非依赖性凋亡途径<sup>[46]</sup>。

### 4 结语和展望

总而言之,骨髓微环境通过三种主要机制介导 MM 细胞从免疫系统中逃逸:免疫抑制、免疫衰竭和免疫抵抗。免疫抑制是 Tregs 和 Bregs、MDSCs 以及 MSCs 和破骨细胞产生高度免疫抑制环境来抑制 T 淋巴细胞和 NK 细胞。免疫衰竭是免疫检查点(如免疫细胞上的 PD1、TIGIT 及对应 MM 细胞上的配体)上调的结果。免疫抵抗是由可溶性因子或 MSCs 和 MM 细胞之间的相互作用介导的对免疫效应细胞的细胞毒性杀伤机制产生抗性。骨髓微环境介导 MM 细胞免疫逃避的这三种主要机制都应该成为靶点,以实现在基于 T 细胞和 NK 细胞的治疗中获得成功和持久结果。一个合理的选择是通过增加双特异性抗体、程序性死亡受体抗体来最大限度地提高杀伤能力。另一种选择可能是通过赋予 T 细胞双重的 CAR 来提高 T 细胞对 MM 细胞的整体亲和力。为了治愈 MM,未来临床试验的理想设计不仅要基于能够解决免疫抑制、免疫衰竭以及骨髓微环境介导的抗凋亡,而且还应该在骨髓微环境诱导 MM 细胞化疗药物产生耐药性之前就尽早应用。

利益冲突 无

### 参考文献

- [1] van de Donk NWCJ, Pawlyn C, Yong KL, et al. Multiple myeloma [J]. Lancet, 2021, 397(10272): 410-427.
- [2] 陶怡, 糜坚青. 2023 年美国国立综合癌症网络 (NCCN)《多发性骨髓瘤指南》(第 2 版)更新解读 [J]. 诊断学理论与实践, 2023, 22(2): 121-126.  
Tao Y, Mi JQ. Interpretation of Multiple Myeloma Guidelines update (version 2, 2023) of National Comprehensive Cancer Network (NCCN) [J]. J Diagn Concepts Pract, 2023, 22(2): 121-126.
- [3] Mateos MV, Ludwig H, Bazarbachi A, et al. Insights on multiple myeloma treatment strategies [J]. HemaSphere, 2018, 3(1): e163.

- [4] 凌娟,曾慧兰.双特异性抗体在复发难治多发性骨髓瘤中的治疗进展[J].国际医药卫生导报,2023,29(3):319-323.  
Ling J, Zeng HL. Progress of bispecific antibodies in relapsed/refractory multiple myeloma[J]. Int Med Health Guid Issues, 2023, 29(3): 319-323.
- [5] Sidana S, Shah N. CAR T-cell therapy: is it prime time in myeloma? [J]. Blood Adv, 2019, 3(21): 3473-3480.
- [6] Rosenblatt J, Avigan D. Cellular immunotherapy for multiple myeloma [J]. Best Pract Res Clin Haematol, 2008, 21(3): 559-577.
- [7] Franssen LE, Mutis T, Lokhorst HM, et al. Immunotherapy in myeloma: how far have we come? [J]. Ther Adv Hematol, 2019, 10: 2040620718822660.
- [8] 王媚,侯明.代谢重编程——克服血液肿瘤耐药性的潜在治疗靶点[J].中国临床研究,2024,37(3):460-463.  
Wang M, Hou M. Metabolic reprogramming: a potential therapeutic target to overcome drug resistance in hematologic tumors[J]. Chin J Clin Res, 2024, 37(3): 460-463.
- [9] 陈炜烨,韩丽乔,梁恩瑜,等.CD56和CD117不同表达模式在多发性骨髓瘤中的临床特征及预后分析[J].热带医学杂志,2022,22(9):1252-1257.  
Chen WY, Han LQ, Liang EY, et al. Clinical and prognostic features in CD56 and CD117 of multiple myeloma patients[J]. J Trop Med, 2022, 22(9): 1252-1257.
- [10] Brimnes MK, Vangsted AJ, Knudsen LM, et al. Increased level of both CD4<sup>+</sup>FOXP3<sup>+</sup> regulatory T cells and CD14<sup>+</sup>HLA-DR<sup>-</sup>/low myeloid-derived suppressor cells and decreased level of dendritic cells in patients with multiple myeloma[J]. Scand J Immunol, 2010, 72(6): 540-547.
- [11] Görgün GT, Whitehill G, Anderson JL, et al. Tumor-promoting immune-suppressive myeloid-derived suppressor cells in the multiple myeloma microenvironment in humans[J]. Blood, 2013, 121(15): 2975-2987.
- [12] Ramachandran IR, Martner A, Pisklakova A, et al. Myeloid-derived suppressor cells regulate growth of multiple myeloma by inhibiting T cells in bone marrow[J]. J Immunol, 2013, 190(7): 3815-3823.
- [13] Rodriguez PC, Quiceno DG, Ochoa AC. L-arginine availability regulates T-lymphocyte cell-cycle progression [J]. Blood, 2007, 109(4): 1568-1573.
- [14] Bingisser RM, Tilbrook PA, Holt PG, et al. Macrophage-derived nitric oxide regulates T cell activation via reversible disruption of the Jak3/STAT5 signaling pathway [J]. J Immunol, 1998, 160(12): 5729-5734.
- [15] Sarmiento-Salinas FL, Perez-Gonzalez A, Acosta-Casique A, et al. Reactive oxygen species: role in carcinogenesis, cancer cell signaling and tumor progression[J]. Life Sci, 2021, 284: 119942.
- [16] Mao YM, Sarhan D, Steven A, et al. Inhibition of tumor-derived prostaglandin-e2 blocks the induction of myeloid-derived suppressor cells and recovers natural killer cell activity[J]. Clin Cancer Res, 2014, 20(15): 4096-4106.
- [17] Li HQ, Han YM, Guo QL, et al. Cancer-expanded myeloid-derived suppressor cells induce anergy of NK cells through membrane-bound TGF-beta 1 [J]. J Immunol, 2009, 182(1): 240-249.
- [18] Prabhala RH, Pelluru D, Fulciniti M, et al. Elevated IL-17 produced by TH17 cells promotes myeloma cell growth and inhibits immune function in multiple myeloma[J]. Blood, 2010, 115(26): 5385-5392.
- [19] Batlle E, Massagué J. Transforming growth factor-β signaling in immunity and cancer[J]. Immunity, 2019, 50(4): 924-940.
- [20] Wang JN, Cao XX, Zhao AL, et al. Increased activated regulatory T cell subsets and aging Treg-like cells in multiple myeloma and monoclonal gammopathy of undetermined significance: a case control study[J]. Cancer Cell Int, 2018, 18: 187.
- [21] Feng XY, Zhang L, Acharya C, et al. Targeting CD38 suppresses induction and function of T regulatory cells to mitigate immunosuppression in multiple myeloma [J]. Clin Cancer Res, 2017, 23(15): 4290-4300.
- [22] Krejcik J, Casneuf T, Nijhof IS, et al. Daratumumab depletes CD38<sup>+</sup> immune regulatory cells, promotes T-cell expansion, and skews T-cell repertoire in multiple myeloma[J]. Blood, 2016, 128(3): 384-394.
- [23] Giallongo C, Tibullo D, Camiolo G, et al. TLR4 signaling drives mesenchymal stromal cells commitment to promote tumor microenvironment transformation in multiple myeloma [J]. Cell Death Dis, 2019, 10(10): 704.
- [24] André T, Najar M, Stamatopoulos B, et al. Immune impairments in multiple myeloma bone marrow mesenchymal stromal cells [J]. Cancer Immunol Immunother, 2015, 64(2): 213-224.
- [25] Tai YT, Acharya C, An G, et al. APRIL and BCMA promote human multiple myeloma growth and immunosuppression in the bone marrow microenvironment[J]. Blood, 2016, 127(25): 3225-3236.
- [26] Tai YT, Lin L, Xing LJ, et al. APRIL signaling via TACI mediates immunosuppression by T regulatory cells in multiple myeloma: therapeutic implications[J]. Leukemia, 2019, 33(2): 426-438.
- [27] Zhang L, Tai YT, Ho M, et al. Regulatory B cell-myeloma cell interaction confers immunosuppression and promotes their survival in the bone marrow milieu[J]. Blood Cancer J, 2017, 7(3): e547.
- [28] Benson DM Jr, Bakan CE, Mishra A, et al. The PD-1/PD-L1 axis modulates the natural killer cell versus multiple myeloma effect: a therapeutic target for CT-011, a novel monoclonal anti-PD-1 antibody[J]. Blood, 2010, 116(13): 2286-2294.
- [29] 邓烽丞,党文呈,万燊燊,等.PD-1介导的T细胞衰竭在肝癌免疫治疗中的概况[J].中华普通外科杂志,2021,36(5):397-400.  
Deng FC, Dang WC, Wan SY, et al. Overview of PD-1-mediated T cell failure in immunotherapy of liver cancer[J]. Chin J Gen Surg, 2021, 36(5): 397-400.
- [30] Deng FC, Dang WC, Wan SY, et al. Overview of PD-1-mediated T cell failure in immunotherapy of liver cancer [J]. Chin J Oper Proc Gen Surg Electron Ed, 2021, 36(5): 397-400.
- [31] Harjunpää H, Guillerey C. TIGIT as an emerging immune checkpoint[J]. Clin Exp Immunol, 2020, 200(2): 108-119.
- [32] Guillerey C, Harjunpää H, Carrié N, et al. TIGIT immune checkpoint blockade restores CD8<sup>+</sup> T-cell immunity against multiple myeloma[J]. Blood, 2018, 132(16): 1689-1694.

- [33] Fares CM, Van Allen EM, Drake CG, et al. Mechanisms of resistance to immune checkpoint blockade: why does checkpoint inhibitor immunotherapy not work for all patients? [J]. *Am Soc Clin Oncol Educ Book*, 2019, 39: 147-164.
- [34] Usmani SZ, Schjesvold F, Oriol A, et al. Pembrolizumab plus lenalidomide and dexamethasone for patients with treatment-naive multiple myeloma (KEYNOTE-185): a randomised, open-label, phase 3 trial[J]. *Lancet Haematol*, 2019, 6(9): e448-e458.
- [35] Dougall WC, Roman Aguilera A, Smyth MJ. Dual targeting of RANKL and PD-1 with a bispecific antibody improves anti-tumor immunity[J]. *Clin Transl Immunology*, 2019, 8(10): e01081.
- [36] Costello C. The future of checkpoint inhibition in multiple myeloma? [J]. *Lancet Haematol*, 2019, 6(9): e439-e440.
- [37] Kesavardhana S, Malireddi RKS, Kanneganti TD. Caspases in cell death, inflammation, and pyroptosis [J]. *Annu Rev Immunol*, 2020, 38: 567-595.
- [38] Bock FJ, Tait SWG. Mitochondria as multifaceted regulators of cell death[J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2020, 21(2): 85-100.
- [39] Du H, Wolf J, Schafer B, et al. BH3 domains other than Bim and Bid can directly activate Bax/Bak [J]. *J Biol Chem*, 2011, 286(1): 491-501.
- [40] McComb S, Chan PK, Guinot A, et al. Efficient apoptosis requires feedback amplification of upstream apoptotic signals by effector caspase-3 or-7[J]. *Sci Adv*, 2019, 5(7): eaau9433.
- [41] Akhtar S, Ali TA, Faiyaz A, et al. Cytokine-mediated dysregulation of signaling pathways in the pathogenesis of multiple myeloma[J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(14): 5002.
- [42] Hu JP, Hu WX. Targeting signaling pathways in multiple myeloma: Pathogenesis and implication for treatments[J]. *Cancer Lett*, 2018, 414: 214-221.
- [43] O'Neill KL, Huang K, Zhang JJ, et al. Inactivation of prosurvival Bcl-2 proteins activates Bax/Bak through the outer mitochondrial membrane[J]. *Genes Dev*, 2016, 30(8): 973-988.
- [44] Huang K, O'Neill KL, Li J, et al. BH3-only proteins target BCL-xL/MCL-1, not BAX/BAK, to initiate apoptosis [J]. *Cell Res*, 2019, 29(11): 942-952.
- [45] De Bruyne E, Bos TJ, Schuit F, et al. IGF-1 suppresses Bim expression in multiple myeloma via epigenetic and posttranslational mechanisms[J]. *Blood*, 2010, 115(12): 2430-2440.
- [46] Bou Zerdan M, Nasr L, Kassab J, et al. Adhesion molecules in multiple myeloma oncogenesis and targeted therapy [J]. *Int J Hematol Oncol*, 2022, 11(2): IJH39.

收稿日期:2023-11-22 编辑:王海琴

(上接第 928 页)

- [5] Maiolo E, Alma E, Napodano C, et al. The prognostic impact of monoclonal immune globulin and free light chain secretion in diffuse large B cell lymphoma (DLBCL)[J]. *Leuk Lymphoma*, 2020, 61(5): 1133-1139.
- [6] Witzig TE, Maurer MJ, Habermann TM, et al. Elevated monoclonal and polyclonal serum immunoglobulin free light chain as prognostic factors in B- and T-cell non-Hodgkin lymphoma[J]. *Am J Hematol*, 2014, 89(12): 1116-1120.
- [7] Mozas P, Rivero A, Rivas-Delgado A, et al. Baseline correlations and prognostic impact of serum monoclonal proteins in follicular lymphoma[J]. *Br J Haematol*, 2021, 193(2): 299-306.
- [8] Ren YM, Shang CY, Liang JH, et al. Prognostic significance of serum immunoglobulin paraprotein in mucosa-associated lymphoid tissue (MALT) lymphoma[J]. *Br J Haematol*, 2022, 196(6): 1353-1361.
- [9] Zhang YA, Wei Z, Li J, et al. Monoclonal gammopathies regardless of subtypes are associated with poor prognosis of diffuse large B-cell lymphoma[J]. *Medicine*, 2018, 97(30): e11719.
- [10] 杨景柯,朱兴虎,左文丽,等.合并单克隆免疫球蛋白血症的黏膜相关淋巴组织淋巴瘤临床特征分析[J].*白血病·淋巴瘤*,2016,25(4):208-210,215.  
Yang JK, Zhu XH, Zuo WL, et al. Clinical features of mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma patients with monoclonal gammopathy[J]. *J Leuk Lymphoma*, 2016, 25(4): 208-210, 215.
- [11] 唐潇,邹文蓉,彭鹏,等.伴单克隆免疫球蛋白淋巴瘤患者临床特征及预后分析[J].*白血病·淋巴瘤*,2020,29(9):546-549.  
Tang X, Zou WR, Peng P, et al. Clinical features and prognosis of lymphoma patients with monoclonal immunoglobulin [J]. *J Leuk Lymphoma*, 2020, 29(9): 546-549.
- [12] Martinez-Lopez A, Curiel-Olmo S, Mollejo M, et al. MYD88 (L265P) somatic mutation in marginal zone B-cell lymphoma[J]. *Am J Surg Pathol*, 2015, 39(5): 644-651.
- [13] Tisi MC, Bozzoli V, Giachella M, et al. *Anemia* in diffuse large B-cell non-Hodgkin lymphoma: the role of interleukin-6, hepcidin and erythropoietin[J]. *Leuk Lymphoma*, 2014, 55(2): 270-275.
- [14] Cao XX, Meng Q, Mao YY, et al. The clinical spectrum of IgM monoclonal gammopathy: a single center retrospective study of 377 patients[J]. *Leuk Res*, 2016, 46: 85-88.
- [15] Werneburg GT, Hettel D, Jeong S, et al. Estimated glomerular filtration rate using cystatin C is a more sensitive marker for kidney dysfunction in nonweight-bearing individuals[J]. *J Urol*, 2023, 209(2): 391-398.
- [16] Gottlieb ER, Estiverne C, Tolan NV, et al. Estimated GFR with cystatin C and creatinine in clinical practice: a retrospective cohort study[J]. *Kidney Med*, 2023, 5(3): 100600.
- [17] Laurent C, Cook JR, Yoshino T, et al. Follicular lymphoma and marginal zone lymphoma: how many diseases? [J]. *Virchows Arch*, 2023, 482(1): 149-162.
- [18] Di Rocco A, Petrucci L, Assanto GM, et al. Extranodal marginal zone lymphoma: pathogenesis, diagnosis and treatment [J]. *Cancers*, 2022, 14(7): 1742.
- [19] Xu T, Zheng Z, Zhao W. Advances in the multi-omics landscape of follicular lymphoma[J]. *Int J Biol Sci*,2023,19(6): 1955-1967.

收稿日期:2023-09-03 修回日期:2023-12-04 编辑:石嘉莹