·综 述·

以硼替佐米为基础治疗多发性骨髓瘤研究进展

刘景雪，伊 佳，徐德铎，杨胜岩，陶 霞*
（海军军医大学第二附属医院药剂科，上海 200003）

摘要：多发性骨髓瘤（multiple myeloma，MM）是一种骨髓内单克隆浆细胞恶性增殖导致的血液肿瘤。近年来，蛋白酶体抑制剂（proteasome inhibitor，PI）、免疫调节剂及自体或异体干细胞移植等方案的广泛应用，显著提高 MM 患者缓解率及生存率，并改善预后。硼替佐米（bortezomib，BTZ）是一种 PI，临床治疗 MM 成效明显。现结合既往文献对以 BTZ 为基础治疗 MM 的进展作一综述，旨在为临床提供一定参考。

关键词：硼替佐米；多发性骨髓瘤；蛋白酶体抑制剂；不良反应
中图分类号：R733.3 **文献标志码**：A **文章编号**：1672-9188（2023）08-0858-07
DOI：10.13683/j.wph.2023.08.015

Research on bortezomib-based regimens for the treatment of multiple myeloma

LIU Jingxue, YI Jia, XU Deduo, YANG Shengyan, TAO Xia*
(*Department of Pharmacy, the Second Affiliated Hospital of Naval Medical University, Shanghai 200003, China*)

Abstract: Multiple myeloma (MM) is a hematologic tumor resulting from the malignant proliferation of monoclonal plasma cells in the bone marrow. In recent years, the extensive application of proteasome inhibitor (PI), immunomodulators and autologous or allogeneic stem cell transplantation have significantly improved the remission rate, survival rate and prognosis of MM patients. Bortezomib (BTZ) is a PI, which is effective in the treatment of MM in clinical practice. This article reviewed the progress of BTZ-based treatment of MM, aiming to provide some reference for clinical use.

Key words: bortezomib; multiple myeloma; proteasome inhibitor; adverse reaction

多发性骨髓瘤（multiple myeloma，MM）是一种以骨髓中浆细胞异常增生为特征的浆细胞肿瘤，占所有恶性肿瘤的 1% ～ 1.8%，是临床第 2 常见的血液恶性肿瘤[1]，仅 10% ～ 15% 的患者达到或超过预期生存期[2]。近年来，MM 的治疗方案发展迅速，包括蛋白酶体抑制剂（proteasome inhibitor，PI）[硼替佐米（bortezomib，BTZ）、伊沙佐米（ixazomib）等]及免疫调节剂[沙利度胺（thalidomide）、来那度胺（lenalidomide）等]等，使 MM 患者生存率有一定提高。大量研究表明，含 BTZ 的治疗方案可提高 MM 患者总缓解率（overall response rate，ORR），以及延长总生存期[3—4]。随着 BTZ 在 MM 治疗中地位的提升，以 BTZ 为基础治疗 MM 的相关研究逐渐增多。

1 BTZ 作用机制

近年来，PI 成为新诊断或难治性 MM 的主要治疗手段[5]。26S 蛋白酶体在该疾病的发生、发展中至关重要。骨髓瘤细胞依赖蛋白酶体产生高周转率的免疫球蛋白（immunoglobulin，Ig），促进细胞存活、增殖和（或）抑制细胞死亡[6]。作为泛素 - 蛋白酶体系统的终点，26S 蛋白酶体成为负责降解真核细胞中泛素化蛋白质或底物的关键蛋白水解机器[7]。PI 通过阻碍这一途径，使蛋白质降解停滞，最终使细

收稿日期：2022-11-28；**修回日期**：2023-02-12
作者简介：刘景雪，初级药师，研究方向：中药活性成分作用机制研究。
通信作者：陶霞，主任药师，研究方向：临床药学与心血管药理学。
基金项目：上海药学会药物临床综合评价与药物治疗路径（SHYXH-ZP-2021-005）

胞凋亡。

2003 年，BTZ 获批成为第 1 代 PI。BTZ 可抑制多种信号通路，包括稳定细胞周期抑制蛋白 p21 和 p27、肿瘤抑制蛋白 p53 和核因子（nuclear factor，NF）-κB 抑制蛋白 IκB[8]。此外，BTZ 可诱导未折叠蛋白反应（unfolded protein response，UPR），监测内质网（endoplasmic reticulum，ER）应激，以维持蛋白质质量和稳态[9]。研究表明，NF-κB 通路在 MM 中活性增强，对 MM 的发生、发展至关重要[10]。BTZ 在 MM 中的主要作用机制是抑制 20S 蛋白水解核心的糜蛋白酶样位点，通过抑制 NF-κB 激活诱导细胞周期阻滞和凋亡[11]。

NF-κB 的“典型”激活需 κB 抑制因子激酶（inhibitor of κB kinase，IKK）α、IKKβ 和 IKKγ/NEMO 组成的 IκB 激酶复合体的参与[12]。IKK 复合物导致 IκB 蛋白位点特异性磷酸化，通过泛素 -26s 蛋白酶体系统引起降解[12]。与正常造血细胞相比，MM 细胞 NF-κB 激活信号分子表达水平更高[10]。蛋白酶体中 NF-κB 的降解对 NF-κB 转录因子激活至关重要，PI 会下调 NF-κB 通路。此外，PI 可引起 IκBα 积累，阻断对 MM 细胞具有抗肿瘤活性的 NF-κB 的核转位[13]。PI 还可诱导无 *p53* 突变的 MM 细胞凋亡，提升地塞米松（dexamethasone，DXMS）的抗 MM 活性，通过丝裂原活化蛋白激酶（mitogen-activated protein kinase，MAPK）信号传导抑制 MM 细胞增殖，并抑制血管内皮生长因子的表达和分泌，阻止骨髓微环境中血管生成[14—16]。

2 BTZ 耐药机制

尽管 PI 的广泛应用已明显改善 MM 患者的生存率，但大多数患者最终仍会发展为难治性疾病。目前，已报道多种不同 BTZ 耐药机制，包括 26S 蛋白酶体 β5 亚基基因点突变、UPR 蛋白表达降低及关键通路的改变等[17—19]。“非典型”NF-κB 激活途径包括 NF-κB 诱导激酶、IKKα 的作用及 26S 蛋白酶体对 NF-κB2/p100 到 p52 的有限加工，以选择性激活 p53-RelB 复合物[20]。在体外试验中，MM 细胞中存在的 NF-κB 活性通常对 BTZ 具有抵抗性，而这种抵抗性可通过源自 MM 患者骨髓间质干细胞分泌的一种因子，其涉及 IκBα 降解和 NF-κB 激活，后者对包括 BTZ 在内的多种 PI 抑制具有高度抗性[21]。Yi 等[22]发现广谱抗寄生虫药阿苯达唑（albendazole，ABZ）在体外和体内均可选择性抑制 MM 细胞增殖，降低 MM 中醛脱氢酶阳性间充质干细胞数量，提示 ABZ 可使对 BTZ 耐药的细胞再敏感。

ER 作为一种重要细胞器，能准确、持久地维持功能细胞蛋白质组，MM 细胞分泌的大量 Ig 对 ER 施加巨大压力[23]。对微调蛋白稳态的任何细微干扰都可能影响细胞，易产生 ER 应激（endoplasmic reticulum stress，ERS）反应，即细胞对 ERS 整体和全身反应，推测其可能是 MM 一个潜在治疗靶点[24]。

3 BTZ 治疗 MM 的有效性

传统 MM 临床化疗方案包括美法仑（melphalan）＋泼尼松（metacortandracin，MP 方案）、长春新碱（vincristine）＋阿霉素（adriamycin）＋ DXMS（VAD 方案）和环磷酰胺（cyclophosphamide）＋沙利度胺＋ DXMS（CTD 方案）。以上方案虽可提高 MM 患者缓解率，延长生存期，但复发率较高，易导致化疗药耐药。BTZ 作为可逆 PI，能抑制与细胞增殖相关的基因表达，延缓肿瘤细胞生长，诱导细胞凋亡和抑制血管生成[25]。同时，BTZ 可提高化疗药物敏感性，克服 MM 细胞耐药性。研究表明，BTZ 对 MM 的疗效差异主要体现在不同给药方案、给药剂量及给药方式等方面。

3.1 BTZ 治疗新诊断 MM

新诊断 MM 的治疗基于风险分层及自体干细胞移植（autologous stem cell transplantation，ASCT）。符合移植条件的患者可接受 3 ～ 4 个周期的诱导治疗，收集干细胞后进行维持治疗，或继续诱导治疗数个周期后转向维持治疗；不符合移植条件者先进行诱导治疗，后进行维持治疗。

研究显示，在未立即接受 ASCT 的患者中，BTZ ＋来那度胺＋ DXMS（VRD 方案）组无进展生

存率（progression free survival，PFS）有所改善（43个月 *vs* 30个月）；较来那度胺＋DXMS（RD方案）组，VRD方案组中位总生存率（overall survival，OS）有所改善（75个月 *vs* 64个月）[26]。另有长期随访研究亦出现类似趋势[27]。研究显示，VRD＋ASCT组较单独接受VRD方案组中位PFS更高（50个月 *vs* 36个月）[28]。另有一项进行8年长期随访的研究结果显示，VRD方案组OS为60.2%，VRD＋ASCT组为62.2%[29]。研究显示，较接受沙利度胺＋DXMS（TD方案）的患者，接受BTZ＋沙利度胺＋DXMS（VTD方案）治疗的患者在第1、2次干细胞移植后及巩固治疗的缓解率均较高[30]。然而，有学者发现VTD方案组与TD方案组4年OS比较，差异无统计学意义（74% *vs* 65%，$P > 0.05$）[31]。

目前，临床治疗新诊断MM有三联、四联疗法，四联疗法是在三联疗法基础上加入达雷妥尤单抗（daretozumab）。上述疗法可帮助患者改善PFS，但仍存在治疗时间、治疗成本及额外药物增加的相关风险[32]，故仅限用于高风险、适合ASCT的患者[33]。

3.2 BTZ治疗复发/难治性MM（relapsing/refractory multiple myeloma，RRMM）

目前，基于达雷妥尤单抗的三联疗法或单药均可有效治疗RRMM，能够延长患者PFS，直至进展。BTZ＋DXMS＋沙利度胺＋顺铂（cisplatin）＋阿霉素＋环磷酰胺＋依托泊苷（etoposide，VDT-PACE方案）诱导后进行ASCT，较单纯ASCT可使患者PFS和OS分别上升至84%及86%[34]。研究显示，高风险MM患者接受达雷妥尤单抗＋BTZ＋环磷酰胺＋来那度胺＋DXMS（Dara-VCRD方案）诱导治疗，随后进行ASCT和Dara-VCRD方案巩固及Dara-VCRD方案维持，在移植后D100，ORR高达83%，40%的患者出现微小残留病灶检测阴性[35]，尽管未达到中位PFS，但18个月的PFS为81.7%[36]。

4 BTZ治疗MM的安全性

随着PI、免疫调节剂等的引进，使MM的治疗方案发生较大变化[26,28,37]。尽管以BTZ为基础的治疗方案对MM有显著疗效，但可能会诱发不良事件，导致治疗提前终止，对患者生活质量及预后产生负面影响。FDA数据显示，最常报告的不良反应是乏力，其他包括疲劳和虚弱、恶心、腹泻、血小板减少、周围神经病变、呕吐、厌食、发热及贫血[38]。主要的3级不良反应包括血小板减少、疲劳、神经病变及中性粒细胞减少[39—40]。

4.1 BTZ诱导外周神经病变（BTZ-induced peripheral neuropathy，BIPN）

BIPN以感觉功能障碍为特征，症状包括神经性疼痛、四肢麻木、感觉异常、感觉丧失及烧灼感等，还可影响运动神经功能，严重者甚至瘫痪（paralysis）[41—43]。在一项纳入8 218例MM患者的研究中，外周神经病变总发病率为8.4%～80.5%，严重神经病变总发生率为1%～33.2%[42]。研究显示，每周给予1次BTZ组较每周给予2次者的严重外周神经病变发生率显著降低（16% *vs* 3%）[44]；皮下给药BTZ较静脉给药也显示出降低外周神经病变发生率的趋势（38% *vs* 53%）[26]。研究显示，接受VTD方案的患者仅8.3%出现短期BIPN[30]。使用BTZ产生BIPN症状的MM患者服用马钱子胶囊后，神经毒性评分、神经痛评分均显著降低，推测可能与马钱子可促进轴突再生、激活神经受体及分泌神经蛋白递质有关[45]。多项研究表明，BIPN毒理学机制可能与施万细胞损伤介导的脱髓鞘、神经元功能障碍、星形细胞介导的谷氨酸稳态失衡和巨噬细胞浸润有关[46—48]。

4.2 胃肠道反应

BTZ引发的胃肠道反应主要包括腹泻、恶心、便秘及呕吐[49]。在目前已开展的临床研究中，胃肠道反应主要出现在治疗的第1或2周期，一般为轻度或中度[50]。针对症状，临床可使用止泻药以控制腹泻，便秘可用大便软化剂、泻药治疗，鼓励患者多喝水，严重者可使用洛帕米（lopamil）、地芬诺酯（diphenoxylate）＋阿托品（atropine）、益生菌等，也可使用长效生长抑素。

4.3 心血管不良事件

BTZ 相关心血管不良事件包括心力衰竭 (heart failure)、心律失常 (arrhythmia)、缺血性心脏病 (ischemic heart disease)、传导障碍、心包积液 (hydropericardium) 及直立性低血压 (orthostatic hypotension)[51—52]。研究显示，与卡非佐米 (kafezomi) 相比，接受 BTZ 治疗的患者心血管不良事件发生率更低[53]。心血管不良事件通常发生在治疗后的前 3 个月，且有多种心血管危险因素的人群高发[54]。因此，降低心血管不良事件发生率的建议包括治疗基线心血管疾病、识别心血管疾病风险及定期随访等。

Cornell 等[54] 发现，在 30 例接受 BTZ 治疗的患者中有 17% 出现心血管事件，推测 BTZ 诱导的血管效应可能是潜在心脏毒性的部分原因。近期，有研究报道接受 BTZ 治疗的患者存在血栓性微血管病 (thrombotic microangiopathy) 风险，表明 BTZ 可能直接对内皮产生微血管毒性[56]。体外试验表明，BTZ 通过直接诱导细胞周期阻滞在 G2 向 M 过渡，间接通过下调血管生成级联反应相关基因，抑制血管内皮细胞 (vascular endothelial cell，VEC) 生长，增加 VEC 通透性以介导抗血管生成治疗[56—58]。另有学者提出，BTZ 可影响血管生理特性，并加速或加重已存在的血管损伤[59]。

4.4 神经肌肉毒性

BTZ 治疗的常见神经肌肉毒性为肌无力。一项针对初诊有症状的 24 例 MM 患者的研究显示，BTZ 诱发的肌无力是可逆的，43% 的患者在药物中断后平均 3.6 个月症状消失，但肌肉损伤的发病机制尚未完全阐明[60]。Pancheri 等[59] 建立实验小鼠模型，通过研究发现 BTZ 可能对健康 C57BL/6 小鼠骨骼肌纤维中的线粒体产生毒性作用，提示“有丝分裂毒”可能是 PI 诱导的不同组织的毒性的共同机制。

5 结语

尽管目前 MM 的治疗取得重大进展，但其治愈仍较难且病死率高，仍需更有效的治疗方案。虽以 BTZ 为基础的方案广为临床应用，但仅能改善 PFS，故需进一步研究以评估 BTZ 在 MM 维持治疗中的作用，加深对不良反应和耐药机制的了解。鉴于不同患者群体可能对特定方案有不同反馈，未来应根据疾病风险定制巩固和维持治疗方案，为不同人群带来受益。

参考文献：

[1] Avet-Loiseau H. Introduction to a review series on advances in multiple myeloma[J]. Blood, 2019, 133(7): 621.

[2] Usmani SZ, Hoering A, Cavo M, *et al*. Clinical predictors of long-term survival in newly diagnosed transplant eligible multiple myeloma an IMWG research project[J]. Blood Cancer J, 2018, 8(12): 123.

[3] Schmidt TM, Barwick BG, Joseph N, *et al*. Gain of chromosome 1q is associated with early progression in multiple myeloma patients treated with lenalidomide, bortezomib, and dexamethasone[J]. Blood Cancer J, 2019, 9(12): 94.

[4] Usmani SZ, Hoering A, Ailawadhi S, *et al*. Bortezomib, lenalidomide, and dexamethasone with or without elotuzumab in patients with untreated, high-risk multiple myeloma (SWOG-1211): primary analysis of a randomised, phase 2 trial[J]. Lancet Haematol, 2021, 8(1): e45-e54.

[5] Bai Y, Su X. Updates to the drug-resistant mechanism of proteasome inhibitors in multiple myeloma[J]. Asia Pac J Clin Oncol, 2021, 17(1): 29-35.

[6] Levin A, Hari P, Dhakal B. Novel biomarkers in multiple myeloma[J]. Transl Res, 2018, 201: 49-59.

[7] Veggiani G, Gerpe MCR, Sidhu SS, *et al*. Emerging drug development technologies targeting ubiquitination for cancer therapeutics[J]. Pharmacol Ther, 2019, 199: 139-154.

[8] Lu Z, Hunter T. Ubiquitylation and proteasomal degradation of the p21(Cip1), p27(Kip1) and p57(Kip2) CDK inhibitors[J]. Cell Cycle, 2010, 9(12): 2342-2352.

[9] Walter P, Ron D. The unfolded protein response: from stress pathway to homeostatic regulation[J]. Science, 2011, 334(6059): 1081-1086 .

[10] Vrábel D, Pour L, Ševčíková S. The impact of NF-κB signaling on pathogenesis and current treatment strategies in multiple myeloma[J]. Blood Rev, 2019, 34: 56-66.

[11] Liu Y, Wang X, Zhu T, *et al*. Resistance to bortezomib in breast cancer cells that downregulate Bim through FOXA1 O-GlcNAcylation[J]. J Cell Physiol, 2019, 234(10):17527-

17537.

[12] Huynh M, Pak C, Markovina S, *et al*. Hyaluronan and proteoglycan link protein 1 (HAPLN1) activates bortezomib-resistant NF-κB activity and increases drug resistance in multiple myeloma[J]. J Biol Chem, 2018, 293 (7): 2452-2465.

[13] Matthews GM, Matos Simoes R, Dhimolea E, *et al*. NF-κB dysregulation in multiple myeloma[J]. Semin Cancer Biol, 2016, 39: 68-76.

[14] Rasche L, Chavan SS, Stephens OW, *et al*. Spatial genomic heterogeneity in multiple myeloma revealed by multi-region sequencing[J]. Nat Commun, 2017, 8 (1): 268.

[15] Yerlikaya A, Okur E, Tarik Baykal A, *et al*. Data for a proteomic analysis of p53-independent induction of apoptosis by bortezomib[J]. Data Brief, 2014, 1: 56-69.

[16] Yerlikaya A, Okur E, Baykal AT, *et al*. A proteomic analysis of p53-independent induction of apoptosis by bortezomib in 4T1 breast cancer cell line[J]. J Proteomics, 2015, 113: 315-325.

[17] Oerlemans R, Franke NE, Assaraf YG, *et al*. Molecular basis of bortezomib resistance: proteasome subunit β5 (*PSMB5*) gene mutation and overexpression of PSMB5 protein[J]. Blood, 2008, 112 (6): 2489-2499.

[18] Murray MY, Auger MJ, Bowles KM. Overcoming bortezomib resistance in multiple myeloma[J]. Biochem Soc Trans, 2014, 42 (4): 804-808.

[19] Lohr JG, Kim S, Gould J, *et al*. Genetic interrogation of circulating multiple myeloma cells at single-cell resolution[J]. Sci Transl Med, 2016, 8 (363): 363ra147.

[20] Gasparini C, Celeghini C, Monasta L, *et al*. NF-κB pathways in hematological malignancies[J]. Cell Mol Life Sci, 2014, 71 (11): 2083-2102.

[21] Lewis T, Corcoran DB, Thurston DE, *et al*. Novel pyrrolobenzodiazepine benzofused hybrid molecules inhibit NF-κB activity and synergise with bortezomib and ibrutinib in hematological cancers[J]. Haematologica, 2021, 106 (4): 958-967.

[22] Yi H, Liang L, Wang H, *et al*. Albendazole inhibits NF-κB signaling pathway to overcome tumor stemness and bortezomib resistance in multiple myeloma[J]. Cancer Lett, 2021, 520: 307-320.

[23] Labbadia J, Morimoto RI. The biology of proteostasis in aging and disease[J]. Annu Rev Biochem, 2015, 84: 435-464.

[24] Chen X, Cubillos-Ruiz JR. Endoplasmic reticulum stress signals in the tumour and its microenvironment[J]. Nat Rev Cancer, 2021, 21 (2): 71-88.

[25] Sun CY, Li JY, Chu ZB, *et al*. Efficacy and safety of bortezomib maintenance in patients with newly diagnosed multiple myeloma: a meta-analysis[J]. Biosci Rep, 2017, 37 (4): BSR20170304.

[26] Durie BGM, Hoering A, Abidi MH, *et al*. Bortezomib with lenalidomide and dexamethasone versus lenalidomide and dexamethasone alone in patients with newly diagnosed myeloma without intent for immediate autologous stem-cell transplant (SWOG S0777): a randomised, open-label, phase 3 trial[J]. Lancet, 2017, 389 (10068): 519-527.

[27] Durie BGM, Hoering A, Sexton R, *et al*. Longer term follow-up of the randomized phase Ⅲ trial SWOG S0777: bortezomib, lenalidomide and dexamethasone *vs* lenalidomide and dexamethasone in patients (pts) with previously untreated multiple myeloma without an intent for immediate autologous stem cell transplant (ASCT) [J]. Blood Cancer J, 2020, 10 (5): 53.

[28] Attal M, Lauwers-Cances V, Hulin C, *et al*. Lenalidomide, bortezomib, and dexamethasone with transplantation for myeloma[J]. N Engl J Med, 2017, 376 (14): 1311-1320.

[29] Perrot A, Lauwers-Cances V, Cazaubiel T, *et al*. Early versus late autologous stem cell transplant in newly diagnosed multiple myeloma: long-term follow-up analysis of the IFM 2009 trial[J]. Blood, 2020, 136 (Suppl 1): 39.

[30] Cavo M, Tacchetti P, Patriarca F, *et al*. Bortezomib with thalidomide plus dexamethasone compared with thalidomide plus dexamethasone as induction therapy before, and consolidation therapy after, double autologous stem-cell transplantation in newly diagnosed multiple myeloma: a randomised phase 3 study[J]. Lancet, 2010, 376 (9758): 2075-2085.

[31] Rosiñol L, Oriol A, Teruel AI, *et al*. Superiority of bortezomib, thalidomide, and dexamethasone (VTD) as induction pretransplantation therapy in multiple myeloma: a randomized phase 3 PETHEMA/GEM study[J]. Blood, 2012, 120 (8): 1589-1596.

[32] Giri S, Grimshaw A, Bal S, *et al*. Evaluation of daratumumab for the treatment of multiple myeloma in patients with high-risk cytogenetic factors: a systematic review and meta-analysis[J]. J Am Med Assoc Oncol, 2020, 6 (11): 1759-1765.

[33] Goldman-Mazur S, Kumar SK. Current approaches to management of high-risk multiple myeloma[J]. Am J Hematol,

2021, 96(7): 854-871.

[34] Barlogie B, Anaissie E, van Rhee F, *et al*. Incorporating bortezomib into upfront treatment for multiple myeloma: early results of to taltherapy 3[J]. Br J Haematol, 2007, 138(2): 176-185.

[35] 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.

[36] Kaiser MF, Hall A, Walker K, *et al*. Daratumumab, cyclophosphamide, bortezomib, lenalidomide, and dexamethasone as induction and extended consolidation improves outcome in ultra-high-risk multiple myeloma[J]. J Clin Oncol, 2023, 14: 1-12.

[37] Kouroukis CT, Baldassarre FG, Haynes AE, *et al*. Bortezomib in multiple myeloma: a practice guideline[J]. Clin Oncol(R Coll Radiol), 2014, 26(2): 110-119.

[38] Xie JD, Chen SR, Chen H, *et al*. Bortezomib induces neuropathic pain through protein kinase C-mediated activation of presynaptic NMDA receptors in the spinal cord[J]. Neuropharmacology, 2017, 123: 477-487.

[39] Li T, Timmins HC, King T, *et al*. Characteristics and risk factors of bortezomib induced peripheral neuropathy: a systematic review of phase III trials[J]. Hematol Oncol, 2020, 38(3): 229-243.

[40] Yao R, Hu X, Zhou S, *et al*. Once-weekly bortezomib had similar effectiveness and lower thrombocytopenia occurrence compared with twice-weekly bortezomib regimen in treating patients with newly diagnosed multiple myeloma in China[J]. Medicine(Baltimore), 2019, 98(39): e17147.

[41] Gonsalves WI, Buadi FK, Ailawadhi S, *et al*. Utilization of hematopoietic stem cell transplantation for the treatment of multiple myeloma: a mayo stratification of myeloma and risk-adapted therapy(mSMART) consensus statement[J]. Bone Marrow Transplant, 2019, 54(3): 353-367.

[42] Velasco R, Alberti P, Bruna J, *et al*. Bortezomib and other proteosome inhibitors-induced peripheral neurotoxicity: from pathogenesis to treatment[J]. J Peripher Nerv Syst, 2019, 24(Suppl 2): S52-S62.

[43] Han XY, Jin CX, Zheng GF, *et al*. Different patient subgroup different maintenance, proteasome inhibitors or immunomodulators maintenance for newly diagnosed multiple myeloma: a 7-year single-center data in China[J]. Front Oncol, 2021, 11: 665217.

[44] Zhang HM, Liu XY, Liu YZ, *et al*. Analysis of the efficacy and safety of bortezomib for treating newly diagnosed multiple myeloma through different administration methods[J]. Cancer Manag Res, 2019, 11: 8295-8302.

[45] Dai TY, Chen CC, Hong LL, *et al*. Effect evaluation of strychnos nux-vomica L. with integrative methods for bortezomib-induced peripheral neuropathy in multiple myeloma patients: a self-controlled clinical trial[J]. Chin J Integr Med, 2021, 27(2): 131-136.

[46] Thawani SP, Tanji K, De Sousa EA, *et al*. Bortezomib-associated demyelinating neuropathy-clinical and pathologic features[J]. J Clin Neuromuscul Dis, 2015, 16(4): 202-209.

[47] Yan W, Wu Z, Zhang Y, *et al*. The molecular and cellular insight into the toxicology of bortezomib-induced peripheral neuropathy[J]. Biomed Pharmacother, 2021, 24: 112068.

[48] Stockstill K, Doyle TM, Yan X, *et al*. Dysregulation of sphingolipid metabolism contributes to bortezomib-induced neuropathic pain[J]. J Exp Med, 2018, 215(5): 1301-1313.

[49] Cengiz Seval G, Beksac M, *et al*. The safety of bortezomib for the treatment of multiple myeloma[J]. Expert Opin Drug Saf, 2018, 17(9): 953-962.

[50] Ludwig H, Delforge M, Facon T, et al. Prevention and management of adverse events of novel agents in multiple myeloma: a consensus of the European myeloma network[J]. Leukemia, 2018, 32(7): 1542-1560.

[51] Cole DC, Frishman WH. Cardiovascular complications of proteasome inhibitors used in multiple myeloma[J]. Cardiol Rev, 2018, 26(3): 122-129.

[52] Burkhart T, Keith MCL, Lenneman CAG, *et al*. Bortezomib-induced cardiac tamponade in a 49-year-old man[J]. Tex Heart Inst J, 2018, 45(4): 260-263.

[53] Meseeha MG, Kolade VO, Attia MN. Partially reversible bortezomib-induced cardiotoxicity: an unusual cause of acute cardiomyopathy[J]. J Community Hosp Intern Med Perspect, 2015, 5(6): 28982.

[54] Cornell RF, Ky B, Weiss BM, *et al*. Prospective study of cardiac events during proteasome inhibitor therapy for relapsed multiple myeloma[J]. Clin Oncol, 2019, 37(22): 1946-1955.

[55] Yui JC, Van Keer J, Weiss BM, *et al*. Proteasome inhibitor associated thrombotic microangiopathy: proteasome inhibitor associated TMA[J]. Am J Hematol, 2016, 91(9): E348-E352.

[56] Tamura D, Arao T, Tanaka K, *et al*. Bortezomib potentially

inhibits cellular growth of vascular endothelial cells through suppression of G2/M transition[J]. Cancer Sci, 2010, 101(6): 1403-1408.

[57] Herrmann J, Wohlert C, Saguner AM, *et al*. Primary proteasome inhibition results in cardiac dysfunction[J]. Eur J Heart Fail, 2013, 15(6): 614-623.

[58] Guglielmi V, Nowis D, Tinelli M, *et al*. Bortezomib-induced muscle toxicity in multiple myeloma[J]. Neuropathol Exp Neurol, 2017, 76(7): 620-630.

[59] Pancheri E, Guglielmi V, Wilczynski GM, *et al*. Non-hematologic toxicity of bortezomib in multiple myeloma: the neuromuscular and cardiovascular adverse effects[J]. Cancers(Basel), 2020, 12(9): 2540.

[60] Moreau P, Attal M, Hulin C, *et al*. Bortezomib, thalidomide, and dexamethasone with or without daratumumab before and after autologous stem-cell transplantation for newly diagnosed multiple myeloma(CASSIOPEIA): a randomised, open-label, phase 3 study[J]. Lancet, 2019, 394(10192): 29-38.

(编辑：虞 瑛)

(上接第790页)

[18] Siwei Z, Zhen W, Zhi Z, *et al*. Rubimaillin decreases the viability of human ovarian cancer cells via mitochondria-dependent apoptosis[J]. Cell Mol Biol(Noisy-le-grand), 2019, 65(7): 72-76.

[19] Cai F, Guo S, Huang S, *et al*. Rubimaillin suppresses proliferation, migration and invasion of prostate cancer cells via the Notch-1/MMP signaling pathway[J]. Cell Mol Biol(Noisy-le-grand), 2020, 66(2): 130-134.

[20] Nan S, Wang Y, Xu C, *et al*. Interfering microRNA-410 attenuates atherosclerosis via the HDAC1/KLF5/IKBα/NF-κB axis[J]. Mol Ther Nucleic Acids, 2021, 24: 646-657.

[21] 郑凯威, 周烨, 李振洋, 等. CARD10通过活化NF-κB信号进而促进肝癌细胞凋亡抵抗[J]. 中国肿瘤生物治疗杂志, 2020, 27(3): 289-294.

[22] 吴思, 艾芬, 朱聚, 等. HIF-1α/IL-8/NF-κB轴介导缺氧诱导肝癌细胞迁移,侵袭的实验研究[J]. 临床肿瘤学杂志, 2018, 23(9): 780-784.

[23] Gu ZL, Huang J, Zhen LL. Knockdown of otubain 2 inhibits liver cancer cell growth by suppressing NF-κB signaling[J]. Kaohsiung J Med Sci, 2020, 36(6): 399-404.

(编辑：沈佳婕)