

临床与基础
桥接研究Clinical and Basic
Bridging Research达雷妥尤单抗对复发难治性多发性骨髓瘤患者
miR-140-5p、*miR-17-3p*、*miR-29c* 水平的
影响Effect of daratumumab on the levels of *miR-140-5p*, *miR-17-3p* and
miR-29c in patients with relapsed and refractory multiple myeloma胡 婷¹, 余蓓蓓², 张海燕³

(1. 南通大学附属医院 药学部, 江苏 南通 226001; 2. 南通大学第四人民医院 影像科, 江苏 南通 226001; 3. 南通市第二人民医院 护理部, 江苏 南通 226002)

HU Ting¹, YU Bei-bei²,
ZHANG Hai-yan³

(1. Department of Pharmacy, Affiliated Hospital of Nantong University, Nantong 226001, Jiangsu Province, China; 2. Imaging Department, the Fourth People's Hospital of Nantong University, Nantong 226001, Jiangsu Province, China; 3. Nursing Department, Nantong Second People's Hospital, Nantong 226002, Jiangsu Province, China)

作者简介: 胡婷(1980-), 女, 主管药师, 主要从事临床药学方面的研究

通信作者: 张海燕, 主管护师

MP: 13615201069

E-mail: 956202192@qq.com

摘要:目的 探讨达雷妥尤单抗对复发难治性多发性骨髓瘤(RRMM)患者血清微小核糖核酸(miR) *miR-140-5p*、*miR-17-3p*、*miR-29c* 水平的影响。

方法 本研究采用随机数字表法, 将92例纳入研究的RRMM患者分为对照组与研究组, 每组各46例。所有病例均于2022年1月至2025年1月期间收治于南通大学附属医院。对照组给予硼替佐米+地塞米松+来那度胺方案(VRD方案), 研究组给予达雷妥尤单抗+硼替佐米+地塞米松方案(DVD方案), 两组均以21 d为1个疗程, 共治疗4个疗程。比较两组治疗4个疗程后的疗效, 治疗前和治疗4个疗程后的T淋巴细胞亚群、炎症相关指标、血清 *miR-140-5p*、*miR-17-3p*、*miR-29c* 水平以及治疗期间的安全性。**结果** 较对照组(65.22%), 研究组治疗4个疗程后的总缓解率(84.78%)更高($P < 0.05$)。与治疗前比较, 两组治疗4个疗程后的外周血 CD3⁺、CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺ 及血清干扰素- γ (IFN- γ)、*miR-140-5p*、*miR-29c* 水平升高, 研究组更高; 外周血 CD8⁺ 及血清 C 反应蛋白(CRP)、转化生长因子- β (TGF- β)、*miR-17-3p* 水平降低, 研究组更低(均 $P < 0.05$)。两组安全性对比无差异($P > 0.05$)。**结论** 达雷妥尤单抗可有效调节RRMM患者T淋巴细胞亚群、炎症相关指标及血清 *miR-140-5p*、*miR-17-3p*、*miR-29c* 水平, 改善机体免疫功能, 减轻机体炎症反应, 疗效显著, 且安全性良好。

关键词: 复发难治性多发性骨髓瘤; 达雷妥尤单抗; T淋巴细胞亚群; 微小核糖核酸

DOI: 10.13699/j.cnki.1001-6821.2026.02.001

中图分类号: R733.3; R969 文献标志码: A

文章编号: 1001-6821(2026)02-0151-07

Abstract: Objective To investigate the effect of daratumumab on the levels of serum micro ribonucleic acid (miR) *miR-140-5p*, *miR-17-3p* and *miR-29c* in patients with relapsed and refractory multiple myeloma (RRMM). **Methods** In this study, 92 RRMM patients included in the study were divided into control and study groups by random number table method, 46 cases in each group. All cases were admitted to the Affiliated Hospital of Nantong University from January 2022 to January 2025. The control group was treated with VRD regimen (bortezomib, dexamethasone, lenalidomide), and the study group was treated with DVD regimen (daratumumab, bortezomib, dexamethasone). Both groups were treated for 21 d as a course of treatment, a total of 4 courses of treatment. The efficacy after 4 course of treatment,

T lymphocyte subsets, inflammation-related indicators, serum *miR*-140-5p, *miR*-17-3p, *miR*-29c levels before and after 4 course of treatment, and safety were compared between the two groups. **Results** Compared with the control group (65.22%), the total remission rate (84.78%) of the study group after 4 course of treatment was higher ($P < 0.05$). Compared with before treatment, the levels of peripheral blood CD3⁺, CD4⁺, CD4⁺/CD8⁺ and serum interferon- γ (IFN- γ), *miR*-140-5p and *miR*-29c increased after 4 course of treatment in the two groups, and the study group were higher; the levels of peripheral blood CD8⁺, serum C-reactive protein (CRP), transforming growth factor- β (TGF- β) and *miR*-17-3p decreased, and the study group were lower (all $P < 0.05$). No significant difference was observed between the two groups in terms of safety ($P > 0.05$). **Conclusion** Daratumumab could effectively regulate T lymphocyte subsets, inflammation-related indicators and serum levels of *miR*-140-5p, *miR*-17-3p and *miR*-29c in RRMM patients, improve the immune function of the body, reduce the inflammatory response of the body. The curative effect was significant and the safety was good.

Key words: relapsed refractory multiple myeloma; daratumumab; T lymphocyte subsets; micro ribonucleic acid

多发性骨髓瘤(multiple myeloma, MM)特征表现为骨髓中克隆性浆细胞的异常增殖和累积^[1]。近年来,随着临床广泛应用免疫调节剂及蛋白酶体抑制剂,MM患者的预后得到了有效改善,但仍有部分患者会面临复发或进展为难治性状态,成为临床治疗中的严峻挑战^[2-3]。复发难治性多发性骨髓瘤(relapsed and refractory multiple myeloma, RRMM)患者通常对传统化疗及多种靶向药物产生耐药,导致生存期缩短^[4],因此探寻有效的治疗策略是当前领域的研究热点。达雷妥尤单抗通过抗体依赖性细胞吞噬作用及调节T细胞功能和诱导细胞凋亡等免疫调节作用能够发挥强大的抗肿瘤效应^[5]。近年来,微小核糖核酸(micro RNA, *miR*) *miR*-140-5p、*miR*-17-3p、*miR*-29c作为一类非编码小核糖核酸(RNA)分子,在肿瘤发生、发展及治疗耐药中的关键作用日益凸显^[6-7]。然而,目前关于达雷妥尤单抗对RRMM患者*miR*-140-5p、*miR*-17-3p、*miR*-29c水平的影响,国内外尚缺乏系统性的研究报道。基于此,本研究旨在探讨达雷妥尤单抗对RRMM患者*miR*-140-5p、*miR*-17-3p、*miR*-29c水平等指标的影响,为揭示达雷妥尤单抗作用的新机制,并为未来实现RRMM的个体化精准治疗提供理论依据。

资料、对象与方法

1 研究对象

所有病例均于2022年1月至2025年1月期间收治于南通大学附属医院。本研究已通过伦理委员会审核,伦理批件号:2021-K086,且患者均签订知情同意书等。

纳入标准 ①符合RRMM诊断标准^[8],且经骨

髓细胞学及影像学检查等确诊者;②至少接受过一种一线(含蛋白酶体抑制剂和/或免疫调节剂)的系统性治疗1个疗程后,确认疾病复发或进展者;③年龄 ≥ 18 岁者;④美国东部肿瘤协作组^[9]体力状态评分 ≤ 2 分者。

排除标准 ①入组前1个月内接受过任何抗肿瘤治疗者;②既往曾接受过任何抗CD38单克隆抗体治疗者;③存在严重的认知或精神障碍,无法配合研究者;④妊娠期或哺乳期女性;⑤对本研究药物过敏者;⑥存在严重的器质性损害者等。

2 药品、试剂与仪器

注射用硼替佐米,规格:3.5 mg,批号:250919186,批准文号:国药准字H20183262,正大天晴药业有限公司生产;地塞米松磷酸钠注射液,规格:1 mL:5 mg,批号:2508081,批准文号:国药准字H41020330,河南润弘制药股份有限公司生产;来那度胺胶囊,规格:10 mg,批号:5L0053E14,批准文号:国药准字H20204027,齐鲁制药有限公司生产;达雷妥尤单抗注射液,湖北威化生物药业生产,规格:400 mg(5 mL)/瓶,批号:PKS3000,批准文号:国药准字SJ20190030,瑞士Gilag AG公司生产。ELISA试剂盒购于中国四川浚特生物技术有限公司;PCR试剂盒购自美国ABI公司。

仪器 ABI Quanstudio 5实时荧光定量聚合酶链式反应(RCR)仪表,美国ABI公司产品。

3 分组与治疗方法

本研究采用随机数字表法,将92例纳入研究的RRMM患者分为对照组与研究组,每组各46例。

对照组 给予VRD方案治疗,即给予1.3 mg·m²注射用硼替佐米皮下注射(第1、4、8、11 d),每次给药间隔时间需超过72 h;40 mg地塞米松磷酸钠

注射液静脉注射(第1、4、8、11 d);25 mg 来那度胺胶囊口服(第1~21 d)。以21 d为1个疗程,共治疗4个疗程。

研究组 给予DVD方案治疗,即给予 $1.3 \text{ mg} \cdot \text{m}^2$ 注射用硼替佐米皮下注射(第1、4、8、11 d),每次给药间隔时间需超过72 h;40 mg 地塞米松磷酸钠注射液静脉注射(第1、4、8、11 d);达雷妥尤单抗注射液按 $16 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 的剂量加入0.9%氯化钠注射液稀释后静脉滴注。根据4个疗程(12周)的研究周期,达雷妥尤单抗的给药频率为:第1~12周(即4个疗程期间),每周给药1次,共计给药12次。首次滴注时,起始速率控制在 $50 \text{ mg} \cdot \text{h}^{-1}$,如无输注反应,后续可逐步加快速率;每次输注结束后需留院观察至少1 h。以21 d为1个疗程,共治疗4个疗程。

4 观察指标

疗效 治疗4个疗程后,对两组患者进行疗效评估。所有患者的疗效判定由两名不了解分组情况的副主任医师采用盲法独立进行,若判定结果存在分歧,经协商后达成一致。评估标准参照国际骨髓瘤工作组标准^[10]制定,具体分级如下:严格完全缓解(sCR):满足完全缓解(CR),且血清游离轻链比率正常、免疫组化或免疫荧光法检测骨髓无克隆性浆细胞;CR:血清和尿免疫固定电泳阴性,无软组织浆细胞瘤,骨髓中浆细胞<5%;非常好的部分缓解(VGPR):满足部分缓解(PR),且血清蛋白电泳检测不到M蛋白,但免疫固定电泳阳性;PR:24 h尿M蛋白减少 $\geq 50\%$ 或<200 mg且血清M蛋白减少 $\geq 50\%$;微小缓解(MR):24 h尿M蛋白减少50%~89%且血清M蛋白减少25%~49%;疾病稳定(SD):未达进展或缓解标准;疾病进展(PD):出现新的骨病变或软组织浆细胞瘤,或血清M蛋白升高 $\geq 25\%$ (绝对值增加 $\geq 5 \text{ g} \cdot \text{L}^{-1}$)。总缓解率=(sCR+CR+VGPR+PR)例数/总例数 $\times 100\%$ 。

T淋巴细胞亚群水平 分别于治疗前及治疗4个疗程后采集患者晨起空腹静脉血6 mL。简要流程如下:取2 mL血液经红细胞裂解液(室温避光15 min)处理并离心后,用磷酸盐缓冲液(PBS)洗涤并重悬细胞,调整浓度至 $1 \times 10^6/\text{mL}$ 。取100 μL 细胞悬液,加入5 μL 的anti-human CD3-FITC、CD4-PE及CD8-PerCP-Cy5.5抗体(BioLegend公司)实施表面标记,4 $^{\circ}\text{C}$ 避光孵育30 min。最后,用PBS洗涤2次以去除游离抗体。所有样本最终以PBS重悬,在CytoFLEX型流式细胞仪(贝克曼库尔特美国股份有限

公司生产)上进行检测。上机前需排除死细胞,并通过前向散射设门圈定淋巴细胞群,收集至少10 000个CD3⁺T淋巴细胞事件。最后采用CytExpert软件分析CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺T细胞比例,并计算CD4⁺/CD8⁺比值。

炎症相关指标水平检测 另取2 mL外周血,按1.3.2方法采集,经 $3\,000 \text{ r} \cdot \text{min}^{-1}$ (离心半径8 cm)离心10 min以分离血清。取上层血清分装于EP管中,置于-80 $^{\circ}\text{C}$ 冰箱保存备用,避免反复冻融。采用ELISA试剂盒对血清中的C反应蛋白(CRP)、干扰素- γ (IFN- γ)、转化生长因子- β (TGF- β)水平进行定量检测,所有操作均严格按照试剂盒说明书进行。

血清 miR-140-5p、miR-17-3p、miR-29c 水平检测 血液采集时间及方法同1.3.2,血清制备方法同“炎症相关指标水平检测”(采集后于-80 $^{\circ}\text{C}$ 冰箱保存,6个月内完成检测),检测时,取冻存血清样本冰上解冻,应用Trizol法提取总RNA,采用微量分光光度计检测RNA浓度与纯度,当A260/A280比值在1.8~2.0之间时视为纯度合格,同时记录RNA浓度值。取合格总RNA样本1 μg ,按照试剂盒说明配制15 μL 反应体系,在PCR仪上利用加尾法进行逆转录获取互补脱氧核糖核酸(cDNA)。采用实时荧光定量PCR反应(95 $^{\circ}\text{C}$ 预变性30 s;95 $^{\circ}\text{C}$ 退火5 s,60 $^{\circ}\text{C}$ 延伸30 s,40个循环)测定血清miR-140-5p、miR-17-3p、miR-29c水平。反应体系:共20 μL ,含cDNA模板2 μL ,2 $\times$ SYBR Green Premix Pro Taq HS 10 μL ,正反向引物各0.8 μL ,双蒸馏水6.4 μL 。每个样本均设置3个技术复孔。以U6 snRNA作为内参基因,其在本研究血清样本中表达稳定。目的基因miR-140-5p、miR-17-3p、miR-29c及内参基因U6 snRNA的引物由上海生工生物工程股份有限公司合成,经高效液相色谱法纯化,纯度大于95%。扩增前,对引物进行特异性验证:各引物熔解曲线分析均呈单一特异性峰,无非特异性扩增;通过梯度稀释cDNA模板构建标准曲线,结果显示目的基因与内参基因的扩增效率均在95%~105%之间(miR-140-5p扩增效率为98.6%,miR-17-3p为97.3%,miR-29c为101.2%,U6为99.1%),且相关系数(R^2)均大于0.99,证实引物可用于相对定量分析。miR-140-5p、miR-17-3p、miR-29c及U6 snRNA引物序列见表1。采用 $2^{-\Delta\Delta\text{Ct}}$ 法计算血清miR-140-5p、miR-17-3p、miR-29c相对表达量。

安全性评价 记录药物不良反应发生情况,包括

两组治疗期间有无乏力、胃肠道反应、神经性头痛、血小板减少及白细胞减少等情况出现。

5 统计学方法

本研究所有数据分析均使用 SPSS 26.0 完成。计量资料经检验判定为正态分布,以($\bar{x} \pm s$)表示,采用独立样本 t 与配对 t 检验;计数资料以例数(%)描述,采用 χ^2 检验;等级资料则采用秩和检验。以 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

结 果

1 一般资料

两组性别、年龄、体质量指数、病程、家族遗传史及修订版国际分期系统^[11]比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),见表2。

2 两组疗效比较

较对照组(65.22%),研究组治疗4个疗程后的总缓解率(84.78%)更高($P < 0.05$)。见表3。

3 两组 T 淋巴细胞亚群水平比较

治疗4个疗程后,两组 $CD3^+$ 、 $CD4^+$ 、 $CD4^+/CD8^+$ 升高而 $CD8^+$ 降低,研究组优于对照组($P < 0.05$)。见表4。

4 两组炎症相关指标水平比较

治疗4个疗程后,两组 CRP、TGF- β 降低而 IFN- γ 升高,研究组优于对照组($P < 0.05$)。见表5。

表1 引物序列

Table 1 Primer sequence

Primer	Primer sequence(5'→3')
U6	Forward primer:CTCGCTTCGGCAGCACA Reverse primer:AACGCTTCACGAATTTGCGT
miR-140-5p	Forward primer:GAGTGTCTAGTGGTTTACCCT Reverse primer:GCAGGGTCCGAGGTATTC
miR-17-3p	Forward primer:TGCAAAGTGCTTACAGTGCAG Reverse primer:GTGCAGGGTCCGAGGTATTC
miR-29c	Forward primer:CTCGAGCTGTGCTCCTTTAGCCAG Reverse primer:GAATTCGACTCCTAGCAGCCATCACC

表2 两组一般资料比较

Table 2 Comparison of general information between the two groups

Group	n	Sex [n(%)]		Age ($\bar{x} \pm s$, years)	Body mass index ($\bar{x} \pm s$, kg·m ²)	Duration ($\bar{x} \pm s$, months)	Family genetic history [n(%)]	Tumor stage[n(%)]		
		Male	Female					Phase I	Phase II	Phase III
Control group	46	25(54.35)	21(45.65)	56.88±6.19	23.09±1.33	5.25±1.20	7(15.22)	15(32.61)	22(47.83)	9(19.57)
Study group	46	27(58.70)	19(41.30)	57.13±6.27	23.16±1.25	5.37±1.16	9(19.57)	16(34.78)	19(41.30)	11(23.91)
$\chi^2/\nu/Z$		0.177	0.192	0.260	0.488	0.303		0.377		
P		0.674	0.848	0.795	0.627	0.528		0.612		

表3 两组疗效比较[n(%)]

Table 3 Comparison of efficacy between the two groups [n(%)]

Group	n	sCR	CR	VGPR	PR	MR	SD	PD	Total response rate
Control group	46	3(6.52)	9(19.57)	11(23.91)	7(15.22)	5(10.87)	6(13.04)	5(10.87)	30(65.22)
Study group	46	9(19.57)	11(23.91)	10(21.74)	9(19.57)	3(6.52)	2(4.35)	2(4.35)	39(84.78)
χ^2									4.696
P									0.030

表4 两组 T 淋巴细胞亚群水平比较($\bar{x} \pm s$)

Table 4 Comparison of the levels of T lymphocyte subsets between the two groups($\bar{x} \pm s$)

Group	n	CD3 ⁺ (%)		CD4 ⁺ (%)		CD8 ⁺ (%)		CD4 ⁺ /CD8 ⁺	
		Before treatment	After 4 courses	Before treatment	After 4 courses	Before treatment	After 4 courses	Before treatment	After 4 courses
Control group	46	57.06±4.22	61.33±5.41*	29.65±3.25	32.09±3.76*	33.87±4.52	30.41±4.03*	0.88±0.15	1.06±0.22*
Study group	46	56.88±4.35	67.24±5.89*	29.54±3.11	36.94±4.22*	34.05±4.44	27.65±3.16*	0.87±0.14	1.34±0.25*
t		0.201	5.012	0.166	5.820	0.194	3.655	0.331	5.703
P		0.841	<0.001	0.869	<0.001	0.848	<0.001	0.742	<0.001

Note: Compared with the group before treatment, * $P < 0.05$.

5 两组血清 *miR-140-5p*、*miR-17-3p*、*miR-29c* 水平比较

治疗 4 个疗程后, 两组 *miR-140-5p*、*miR-29c* 呈升高而 *miR-17-3p* 呈降低趋势, 研究组在提升 *miR-140-5p*、*miR-29c* 与降低

miR-17-3p 与方面均优于对照组 ($P < 0.05$)。见表 6。

6 两组不良反应比较

研究组和对照组安全性比较无差异 ($P > 0.05$)。见表 7。

表 5 两组炎症相关指标水平比较($\bar{x} \pm s$)

Table 5 Comparison of levels of inflammation-related indicators between the two groups($\bar{x} \pm s$)

Group	n	CRP (mg/L)		IFN- γ (pg/mL)		TGF- β (ng/L)	
		Before treatment	After 4 courses	Before treatment	After 4 courses	Before treatment	After 4 courses
Control group	46	26.44 $\pm$ 3.62	14.25 $\pm$ 2.33 *	14.35 $\pm$ 1.67	18.67 $\pm$ 2.76 *	4.98 $\pm$ 1.62	1.65 $\pm$ 0.40 *
Study group	46	27.05 $\pm$ 3.78	7.22 $\pm$ 1.09 *	14.22 $\pm$ 1.89	20.23 $\pm$ 3.44 *	5.42 $\pm$ 1.56	1.44 $\pm$ 0.21 *
t		0.790	18.535	0.350	2.399	1.327	3.153
P		0.431	<0.001	0.727	0.019	0.188	0.002

Note: Comparison with pre-treatment in the same group, * $P < 0.05$ 。

表 6 两组血清 *miR-140-5p*、*miR-17-3p*、*miR-29c* 水平比较($\bar{x} \pm s$)

Table 6 Comparison of levels of *miR-140-5p*, *miR-17-3p*, *miR-29c* between the two groups($\bar{x} \pm s$)

Group	n	<i>miR-140-5p</i>		<i>miR-17-3p</i>		<i>miR-29c</i>	
		Before treatment	After 4 courses	Before treatment	After 4 courses	Before treatment	After 4 courses
Control group	46	1.06 $\pm$ 0.30	1.89 $\pm$ 0.61 *	1.88 $\pm$ 0.59	0.97 $\pm$ 0.32 *	1.07 $\pm$ 0.35	1.84 $\pm$ 0.60 *
Study group	46	0.98 $\pm$ 0.32	2.67 $\pm$ 0.74 *	1.93 $\pm$ 0.63	0.66 $\pm$ 0.21 *	0.96 $\pm$ 0.31	2.69 $\pm$ 0.81 *
t		1.237	5.516	0.393	5.493	1.596	5.719
P		0.219	<0.001	0.695	<0.001	0.114	<0.001

Note: Comparison with pre-treatment in the same group, * $P < 0.05$ 。

表 7 两组不良反应比较[n (%)]

Table 7 Comparison of adverse reactions between the two groups [n (%)]

Group	n	Lacking in strength	Gastrointestinal reaction	Nerve headache	Thrombocytopenia	White blood cell decreased
Control group	46	6 (13.04)	7 (15.22)	8 (17.39)	9 (19.57)	7 (15.22)
Study group	46	4 (8.70)	4 (8.70)	3 (6.52)	6 (13.04)	3 (6.52)
χ^2		0.449	0.929	2.581	0.717	1.795
P		0.503	0.335	0.108	0.397	0.180

讨 论

现阶段,关于 MM 的治疗仍面临复发与耐药的严峻挑战^[12]。RRMM 患者预后差,探寻其耐药机制及开发新的治疗策略是当前领域的核心议题。达雷妥尤单抗作为一种靶向 CD38 的单克隆抗体,通过多种免疫机制深度清除骨髓瘤细胞,已成为 RRMM 治疗的基石药物^[13]。然而,RRMM 患者对达雷妥尤单抗应答存在个体差异,其深层作用机制,尤其在表观遗传调控层面的影响,尚未被完全阐明。本研究探讨以达

雷妥尤单抗为基础的方案对 RRMM 患者血清 *miR-140-5p*、*miR-17-3p* 及 *miR-29c* 水平的影响,可为临床从表观遗传学新视角揭示其部分作用机制提供一定的指导。

本研究结果显示,较对照组,研究组治疗 4 个疗程后的总缓解率更高,说明达雷妥尤单抗治疗 RRMM,患者可取得较好的临床获益。这可能是因为,达雷妥尤单抗不仅能通过补体依赖的细胞毒性、抗体依赖性细胞介导的细胞毒性和吞噬作用直接靶向清除 RRMM 患者高表达 CD38 的骨髓瘤细胞,还能通过调节酶活性直接诱导肿瘤细胞凋亡,这种多途径

的直接攻击效力远超传统药物,进而更快速、更彻底地降低肿瘤负荷,继而有助于提高疗效^[14]。既往研究^[15]发现,RRMM患者接受以达雷妥尤单抗为基础的方案治疗后其总缓解率明显提升,与本研究结果相吻合。

研究^[16]发现,RRMM的耐药与免疫抑制性微环境密切相关。TGF- β 是肿瘤微环境中的一种可由免疫抑制细胞和肿瘤细胞分泌的免疫抑制因子,其水平升高可加重免疫抑制状态^[17]。IFN- γ 主要由活化的免疫细胞产生,随着效应T细胞功能的恢复和调节性T细胞的减少,被抑制的免疫系统被重新激活,活化的T细胞可产生和分泌更多的IFN- γ ,驱动强大的I型抗肿瘤免疫反应^[18]。而CRP是经典的全身性炎症标志物,其水平与肿瘤负荷呈正相关^[19]。本研究结果显示,较对照组,研究组治疗4个疗程后的CD3⁺、CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺及IFN- γ 更高,而CD8⁺及CRP、TGF- β 更低,提示达雷妥尤单抗可有效调节RRMM患者T淋巴细胞亚群及炎症相关指标水平,改善机体免疫功能,减轻机体炎症反应。这可能是因为,达雷妥尤单抗通过抗体依赖性细胞毒性作用直接靶向并清除CD38高表达的免疫抑制细胞,可解除其对效应T细胞的抑制作用,使CD4⁺辅助T细胞和CD8⁺细胞毒性T细胞得以活化与增殖;另外,因免疫抑制的解除启动了积极的抗肿瘤免疫应答,驱动了细胞因子的有利转变,被激活的CD4⁺T细胞和NK细胞大量分泌IFN- γ ,进一步激活巨噬细胞,进而形成正向抗肿瘤循环;同时,随着肿瘤细胞及其周边的免疫抑制细胞被清除,肿瘤微环境中主要的免疫抑制因子TGF- β 的来源削减,则表现为TGF- β 水平降低;此外,达雷妥尤单抗通过其强大的肿瘤杀伤能力,可从根源上减少促炎信号的释放,从而使得血清CRP水平降低,而血清CRP水平的下降则标志着全身性炎症状态得以有效控制^[20-21]。有证据^[22]表明,达雷妥尤单抗治疗可显著调节T细胞和NK细胞亚群,改善RRMM患者机体免疫功能,本研究也支持此观点。

近年来,*miR*被证实在肿瘤发生、耐药及免疫调节中扮演关键角色。研究^[23]显示,*miR*-140-5*p*低表达可能与骨髓瘤细胞的增殖、侵袭及对某些化疗药物的耐药有关。*miR*-17-3*p*作为*miR*-17-92基因簇的成员之一,通常被认为是一种癌基因,能够促进细胞周期进程和抑制凋亡^[24]。*miR*-29*c*为*miR*-29家族成员,其被广泛认为是重要的肿瘤抑制因子,可通过靶向调控表观遗传调节因子、细胞周期蛋白及抗

凋亡蛋白等,抑制肿瘤生长并增强药物敏感性^[25]。本研究结果显示,较对照组,研究组治疗4个疗程后的血清*miR*-140-5*p*、*miR*-29*c*水平更高,而血清*miR*-17-3*p*水平更低,表明达雷妥尤单抗可有效调节RRMM患者血清*miR*-140-5*p*、*miR*-17-3*p*、*miR*-29*c*水平,控制肿瘤病情进展。推测其中的机制可能为,达雷妥尤单抗通过高效靶向CD38,能够迅速降低体内恶性浆细胞的负荷,而这一过程直接打破了由肿瘤细胞所主导的、利于其自身生存的*miR*表达模式;同时,药物诱导的肿瘤细胞凋亡可能触发了细胞内在的应激应答通路,从而主动上调*miR*-29*c*抑癌因子;此外,达雷妥尤单抗能显著改善机体的抗肿瘤免疫,这种被激活的免疫状态所产生的细胞因子如IFN- γ ,可作为关键信号分子作用于肿瘤细胞,通过激活Janus激酶/信号转导和转录激活子通路,正向调控*miR*-29*c*和*miR*-140-5*p*的转录,并同时抑制*miR*-17-3*p*的表达,进而实现控制肿瘤病情进展的目的。既往研究^[26]发现,IFN- γ 可通过调控*miR*-29*c*来抑制肿瘤生长。而Besse L等^[27]发现,达雷妥尤单抗治疗可明显升高机体内的IFN- γ 水平。可见,达雷妥尤单抗控制RRMM患者肿瘤进展可能与其能够促进IFN- γ 升高,而调控*miR*-29*c*来抑制肿瘤生长有关。此外,本研究安全性评价结果显示,两组安全性比较无差异,提示达雷妥尤单抗治疗RRMM具有良好的安全性。

综上,达雷妥尤单抗可有效调节RRMM患者T淋巴细胞亚群、炎症相关指标及血清*miR*-140-5*p*、*miR*-17-3*p*、*miR*-29*c*水平,改善机体免疫功能,减轻机体炎症反应,疗效显著,且安全性良好。但本研究纳入的观察样本均来源于同一医院,样本代表性具有一定局限性;且本研究纳入的样本尽管满足统计学分析要求,但样本量仍相对有限。未来应在多中心、大样本基础上,进一步开展更深入的研究,以验证本研究结果。

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.
- [2] 赵雨辰, 许曼婷, 鲍静, 等. 地塞米松联合来那度胺与硼替佐米方案治疗难治复发多发性骨髓瘤的效果 [J]. 实用医学杂志, 2025, 41(18): 2913—2919.
- [3] 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.
- [4] 肖洁, 王秀菊, 谢双峰, 等. 含泊马度胺全口服方案二线治疗多

- 发性骨髓瘤的疗效与安全性分析 [J]. 中山大学学报(医学科学版), 2024, 45(6): 902—911.
- [5] 项秋晴, 陆敏秋, 褚彬, 等. 达雷妥尤单抗治疗复发/难治性多发性骨髓瘤疗效观察研究 [J]. 中国全科医学, 2021, 24(2): 237—242.
- [6] 肖仕珊, 朱红倩. *miR*-424 靶向 *PTEN* 基因调控 *IL*-6/*STAT3* 信号通路影响骨髓瘤细胞增殖和凋亡的机制 [J]. 中国老年学杂志, 2023, 43(24): 6113—6118.
- [7] 田翔宇, 孙森森, 杨琛擘, 等. 外泌体微小 RNA-let-7c 靶向结合 *AGO1* 调控多发性骨髓瘤血管生成 [J]. 中华实验外科杂志, 2023, 40(12): 2541—2547.
- [8] 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.
- [9] NEEMAN E, GRESHAM G, OVASAPIANS N, *et al.* Comparing physician and nurse eastern cooperative oncology group performance status (ecog - ps) ratings as predictors of clinical outcomes in patients with cancer [J]. *Oncologist*, 2019, 24(12): 1460—1466.
- [10] KUMAR S, PAIVA B, ANDERSON KC, *et al.* International myeloma working group consensus criteria for response and minimal residual disease assessment in multiple myeloma [J]. *Lancet Oncol*, 2016, 17(8): 328—346.
- [11] PALUMBO A, AVET - LOISEAU H, OLIVA S, *et al.* Revised international staging system for multiple myeloma: A report from international myeloma working group [J]. *J Clin Oncol*, 2015, 33(26): 2863—2869.
- [12] 蔡真, 陈文明. 复发难治性多发性骨髓瘤治疗新格局 [J]. 中华内科杂志, 2024, 63(12): 1183—1185.
- [13] 高帆, 周玉兰, 王诗轩, 等. 含达雷妥尤单抗的联合方案治疗多发性骨髓瘤的疗效和安全性分析 [J]. 中国实验血液学杂志, 2025, 33(3): 810—815.
- [14] 于倩茹, 周霞, 吴弘英, 等. 含达雷妥尤单抗方案在复发难治多发性骨髓瘤患者中的疗效与安全性分析 [J]. 中华医学杂志, 2024, 104(7): 521—525.
- [15] 王明辉, 于航, 陈惠娟, 等. 达雷妥尤单抗治疗复发难治性多发性骨髓瘤及对 T 细胞亚群, 炎症因子, 肿瘤相关因子的影响 [J]. 中国现代医学杂志, 2024, 34(22): 72—77.
- [16] CASNEUF T, ADAMS HC 3RD, VAN DE DONK N, *et al.* Deep immune profiling of patients treated with daratumumab demonstrates marked decrease in regulatory T cells and inflammatory cytokines [J]. *Clin Cancer Res*, 2024, 4(3): 230035.
- [17] 张宇杰, 曹启辉, 杨永红. JMJD3 - IRF4 信号通路介导的巨噬细胞极化对多发性骨髓瘤细胞恶性生物学行为的影响 [J]. 中国实验血液学杂志, 2024, 32(5): 1455—1462.
- [18] 韩少玲, 陈颖, 吴亚兵, 等. 多发性骨髓瘤患者化疗后感染病原菌及 Th17/Treg 与细胞因子 [J]. 中华医院感染学杂志, 2021, 31(3): 434—438.
- [19] 华田, 王娇娇, 计胜伟, 等. 复发难治性多发性骨髓瘤患者 CAR-T 细胞治疗后 CRS 的发热特征和生物标志物变化 [J]. 中国实验血液学杂志, 2024, 32(6): 1744—1751.
- [20] FENG X, 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*, 2024, 30(1): 160—172.
- [21] YEE AJ, HTUT M, LENTZSCH S, *et al.* The relationship between clinical response and biomarkers of the tumor microenvironment in patients with relapsed/refractory multiple myeloma treated with daratumumab - based regimens [J]. *Leukemia*, 2024, 38(2): 387—396.
- [22] BEKSAC M, BESSE L, SLORDAHL TS, *et al.* Daratumumab modulates T - and NK - cell subsets and is associated with reconstitution of CD8 + T - cell effector function in relapsed/refractory multiple myeloma [J]. *J Immunother Cancer*, 2023, 11(7): 7396—7396.
- [23] WANG P, LI C, ZHANG L. Exosomal *miR*-140 - 5p from bone marrow mesenchymal stem cells inhibits the progression of multiple myeloma by targeting *bcl91* [J]. *Cell Death Dis*, 2024, 15(1): 99.
- [24] GULLA A, DI MARTINO MT, GALLO CANTAFIO ME, *et al.* A *miR*-17 - 92 cluster - centric view of its role in multiple myeloma pathogenesis and progression [J]. *Blood Adv*, 2022, 6(16): 4875—4888.
- [25] JIN Y, WANG S, CHEN W. Downregulation of *mir*-29c is associated with poor prognosis and drug resistance in newly diagnosed multiple myeloma patients [J]. *Cancer Gene Ther*, 2023, 30(2): 334—342.
- [26] ZHANG Z, LI W, MA J, *et al.* IFN - γ regulates the tumor microenvironment via *miR*-29c to suppress tumor growth in hepatocellular carcinoma [J]. *Cancer Immunol Res*, 2023, 11(4): 498—512.
- [27] BESSE L, GANZETTI M, HEGENBART U, *et al.* Changes in the immune microenvironment and cytokine profiles in patients with AL amyloidosis treated with daratumumab [J]. *Blood Cancer J*, 2024, 14(1): 12.

(本文编辑:冀希炜 收稿日期 2025 - 12 - 22)