

临床与基础
桥接研究Clinical and Basic
Bridging Research达雷妥尤单抗联合来那度胺及地塞米松治疗
多发性骨髓瘤的临床研究Clinical trial of daratumumab combined with lenalidomide and dexamethasone in
the treatment of multiple myeloma陈秀慧^{1a}, 盛秀云^{1b}(1. 聊城市第二人民医院, a. 血液科; b. 肿瘤
科, 山东 临清 252600)CHEN Xiu-hui^{1a},SHENG Xiu-yun^{1b}(1. a. Department of Hematology; b.
Department of Oncology, Second People's
Hospital of Liaocheng, Linqing 252600,
Shandong Province, China)

作者简介: 陈秀慧(1988-), 女, 主治医师, 主
要从事血液肿瘤病学相关治疗方面
的临床工作和研究

通信作者: 盛秀云, 副主任医师
MP: 15063599858

E-mail: 15063599858@163.com

摘要:目的 观察达雷妥尤单抗注射液联合来那度胺胶囊及地塞米松注射液治疗多发性骨髓瘤(MM)的临床疗效和安全性。方法 将MM患者根据治疗方法分为对照组和试验组。对照组患者给予注射用硼替佐米、来那度胺胶囊及地塞米松注射液(VRd)方案治疗;试验组患者给予达雷妥尤单抗注射液、来那度胺胶囊及地塞米松(DRd)注射液方案治疗。VRd方案:每28天周期内,按标准方案给注射用硼替佐米 $1.3\text{ mg}\cdot\text{m}^{-2}$ 、来那度胺胶囊 $25\text{ mg}\cdot\text{d}^{-1}$ 及地塞米松注射液 $20\text{ mg}\cdot\text{d}^{-1}$ 。DRd方案:在来那度胺胶囊及地塞米松注射液基础上,加用达雷妥尤单抗注射液 $16\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ (第1~2周期每周1次,第3~6周期每2周1次,之后每4周1次)。2组均治疗3个周期后评估疗效。比较2组临床疗效、多发性骨髓瘤标志物、免疫功能、血清细胞因子水平,并进行安全性评价。结果 共纳入88例MM患者,其中对照组45例,试验组43例。治疗后,对照组和试验组的客观缓解率分别为77.78%(35例/45例)和90.70%(39例/43例),在统计学上差异无统计学意义($P>0.05$)。治疗后,对照组和试验组的血红蛋白分别为 (102.85 ± 15.87) 和 $(109.71\pm16.24)\text{ g}\cdot\text{L}^{-1}$, β_2 -微球蛋白分别为 (4.29 ± 1.12) 和 $(3.67\pm1.03)\text{ mg}\cdot\text{L}^{-1}$,乳酸脱氢酶分别为 (167.29 ± 30.92) 和 $(152.32\pm29.67)\text{ U}\cdot\text{L}^{-1}$,M蛋白分别为 (17.42 ± 3.87) 和 $(15.39\pm3.42)\text{ g}\cdot\text{L}^{-1}$,骨髓浆细胞分别为 $(10.25\pm2.13)\%$ 和 $(8.92\pm2.06)\%$,分化簇3阳性(CD3⁺)的水平分别为 $(62.45\pm8.74)\%$ 和 $(67.06\pm9.12)\%$,CD4⁺水平分别为 $(34.26\pm5.12)\%$ 和 $(37.68\pm5.33)\%$,CD4⁺/CD8⁺比值分别为 1.16 ± 0.24 和 1.28 ± 0.22 ,在统计学上差异均有统计学意义(均 $P<0.05$)。对照组和试验组的周围神经病变总发生率分别为22.22%(10例/45例)和2.33%(1例/43例),骨髓抑制总发生率分别为15.56%(7例/45例)和37.21%(16例/43例),感染总发生率分别为15.56%(7例/45例)和34.88%(15例/43例),在统计学上差异均有统计学意义($P<0.05$, $P<0.01$)。结论 DRd方案在保证临床疗效的基础上,改善免疫功能、多发性骨髓瘤标志物水平、生活质量的效果更为显著,且显著降低周围神经病变的发生率,但骨髓抑制与感染风险增加。

关键词:达雷妥尤单抗注射液;来那度胺胶囊;地塞米松注射液;注射用硼替佐米;多发性骨髓瘤

DOI:10.13699/j.cnki.1001-6821.2026.10.001

中图分类号:R733.3

文献标志码:A

文章编号:1001-6821(2026)10-1351-08

Abstract: Objective To compare the clinical efficacy of daratumumab injection combined with lenalidomide capsules and dexamethasone injection in the treatment of multiple myeloma (MM). **Methods** Patients with MM were divided into control group and treatment group according

to the treatment method. Patients in the control group received the bortezomib for injection, lenalidomide capsules and dexamethasone injection (VRd) regimen; patients in the treatment group received the daratumumab injection, lenalidomide capsules and dexamethasone injection (DRd) regimen. The VRd regimen: Within each 28-day cycle, bortezomib for injection at $1.3 \text{ mg} \cdot \text{m}^{-2}$, lenalidomide capsules at $25 \text{ mg} \cdot \text{d}^{-1}$ and dexamethasone injection at $20 \text{ mg} \cdot \text{d}^{-1}$ were administered according to the standard protocol. The DRd regimen: Based on lenalidomide capsules and dexamethasone injection, daratumumab injection at $16 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ was added (once weekly in cycles 1–2, once every 2 weeks in cycles 3–6, and once every 4 weeks thereafter). Efficacy was evaluated after 3 cycles of treatment in both groups. Clinical efficacy, MM-related biomarkers and adverse reactions were compared between the two groups.

Results The study enrolled 88 patients, with 45 cases in the control group and 43 cases in the treatment group. Post-treatment evaluation revealed objective response rates (ORR) of 77.78% (35 cases/45 cases) and 90.70% (39 cases/43 cases) for the control and treatment groups, respectively, demonstrating no statistically significant intergroup difference ($P > 0.05$). After treatment, the levels of hemoglobin of control group and treatment group were (102.85 ± 15.87) and $(109.71 \pm 16.24) \text{ g} \cdot \text{L}^{-1}$, respectively; the levels of $\beta 2$ -microglobulin ($\beta 2$ -MG) were (4.29 ± 1.12) and $(3.67 \pm 1.03) \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$, respectively; the levels of lactate dehydrogenase (LDH) were (167.29 ± 30.92) and $(152.32 \pm 29.67) \text{ U} \cdot \text{L}^{-1}$, respectively; the levels of monoclonal protein (M protein) were (17.42 ± 3.87) and $(15.39 \pm 3.42) \text{ g} \cdot \text{L}^{-1}$, respectively; bone marrow plasma cells were $(10.25 \pm 2.13)\%$ and $(8.92 \pm 2.06)\%$, respectively; cluster of differentiation 3 positive ($\text{CD}3^{+}$) were $(62.45 \pm 8.74)\%$ and $(67.06 \pm 9.12)\%$, respectively; $\text{CD}4^{+}$ levels were $(34.26 \pm 5.12)\%$ and $(37.68 \pm 5.33)\%$, respectively; $\text{CD}4^{+}/\text{CD}8^{+}$ ratios were 1.16 ± 0.24 and 1.28 ± 0.22 , respectively. Compared the control group with treatment group, the differences of above indexes were all statistically significant (all $P < 0.05$). The total incidence of peripheral neuropathy of control group and treatment group were 22.22% (10 cases/45 cases) and 2.33% (1 case/43 cases), respectively; myelosuppression were 15.56% (7 cases/45 cases) and 37.21% (16 cases/43 cases), respectively; infection were 15.56% (7 cases/45 cases) and 34.88% (15 cases/43 cases), respectively, all with statistically significant differences ($P < 0.05$, $P < 0.01$).

Conclusion While ensuring clinical efficacy, the DRd regimen exerts more significant effects in improving immune function, levels of MM-related biomarkers, and quality of life, and significantly reduces the incidence of peripheral neuropathy. However, it is associated with increased risks of myelosuppression and infection.

Key words: daratumumab injection; lenalidomide capsules; dexamethasone injection; bortezomib for injection; multiple myeloma

多发性骨髓瘤(multiple myeloma, MM)属于造血系统克隆性恶性肿瘤,好发于老年群体,病理本质为骨髓腔内浆细胞发生恶性扩增,进而引发肾功能损伤、贫血、骨质破坏等终末器官损害^[1]。MM治疗策略的多样化改善了患者生存,但疾病仍不可治愈,多数患者会经历多次复发,耐药与复发是主要挑战^[2]。硼替佐米联合来那度胺及地塞米松(bortezomib combined with lenalidomide and dexamethasone, VRd)方案作为MM一线诱导治疗的经典三药方案,已被《中国多发性骨髓瘤诊治指南(2024年修订)》及NCCN指南推荐为适合移植患者的标准诱导方案之一,可有效提高缓解率并为自体造血干细胞移植(auto-HSCT)桥接治疗创造条件^[3-4]。然而,硼替佐米相关周围神经病变及胃肠道毒性常限制其长期应用,尤其在老年或合并周围

神经病变高危因素的患者中。达雷妥尤单抗联合来那度胺及地塞米松(daratumumab/lenalidomide/dexamethasone, DRd)方案通过多重机制靶向杀伤骨髓瘤细胞,并可清除 $\text{CD}38^{+}$ 免疫抑制性细胞,重建T细胞免疫监视功能^[5-7]。有研究发现,DRd方案已被确立为不适合移植新诊断MM(newly diagnosed multiple myeloma, NDMM)患者的一线优选方案,较Rd方案显著延长无进展生存期和总生存期^[8]。2025年一项研究提示,DRd较VRd可降低疾病进展或死亡风险^[9]。然而,目前2种方案在中国真实世界MM患者群体中针对免疫功能、肿瘤微环境因子及生活质量等多维疗效指标的研究尚不充分。本研究通过对比硼替佐米、来那度胺及地塞米松和达雷妥尤单抗、来那度胺及地塞米松方案在MM患者中的应用效果,旨在为优化临

床治疗策略提供循证依据。

材料、对象与方法

1 病例选择

以2021年1月至2025年8月我院收治MM患者入选为研究对象。本研究经聊城市第二人民医院伦理委员会批准,伦理批号:[2025]医伦审科第(092)号。

诊断与入选标准 符合《中国多发性骨髓瘤诊治指南(2022年修订)》^[10]关于MM诊断标准,病理检查确诊。①有可测量疾病指标(血清M蛋白 $\geq 1\text{ g}\cdot\text{dL}^{-1}$,尿M蛋白 $\geq 200\text{ mg}\cdot 24\text{ h}^{-1}$,或血清游离轻链比值异常且受累轻链 $\geq 100\text{ mg}\cdot\text{L}^{-1}$ 等);②接受VRd或DRd方案作为一线诱导治疗至少3个周期;③年龄 ≥ 18 岁;④东部肿瘤协作组评分 ≤ 2 分;⑤临床资料完整,依从性好。

排除标准 ①无症状多发性骨髓瘤者;②合并严重感染性疾病、免疫性疾病及其他血液疾病;③合并难以控制的心脏疾病者,如心律失常、心肌梗死等;④存在认知功能障碍,无法正常交流者;⑤严重肝肾功能不全者;⑥合并其他恶性肿瘤者;⑦过敏体质者;⑧哺乳或妊娠期妇女。

2 药品、试剂与仪器

注射用硼替佐米,规格:3.5 mg,批号:2A0015B25,批准文号:国药准字H20183101,山东齐鲁制药有限公司生产;地塞米松磷酸钠注射液,规格:每支5 mg,批号:2503081008,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:每粒25mg,批号:2J0063E16,批准文号:国药准字H20193006,江苏正大天晴药业集团股份有限公司生产;达雷妥尤单抗注射液,规格:每瓶400 mg(20 mL),批号:MGS2A00,注册证号:国药准字SJ20190030,瑞士Cilag AG公司生产;人可溶性白细胞介素-2受体(soluble interleukin-2 receptor, sIL-2R)酶联免疫吸附测定试验(enzyme-linked immunosorbent assay, ELISA)试剂盒,江西江蓝纯生物试剂有限公司生产;人可溶性血管细胞黏附分子-1(soluble vascular cell adhesion molecule-1, sVCAM-1)ELISA试剂盒,浙江杭州联科生物技术股份有限公司生产;人血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)ELISA试剂盒,湖北武汉伊莱瑞特生物科技股份有限公司生产。

IMMAGE 800 特定蛋白分析系统(特种蛋白分析

仪)、AU5800全自动生化分析仪,均为美国贝克曼库尔特公司(Beckman Coulter, Inc.)产品;BK-EL10A全自动酶标仪,山东博科生物产业有限公司产品;NovoCyte D2040R流式细胞仪,浙江艾森生物(杭州)有限公司产品。

3 分组与治疗方法

将患者根据治疗方案分为对照组和试验组。

对照组患者给予VRd方案治疗:于第1、4、8、11天,皮下注射注射用硼替佐米 $1.3\text{ mg}\cdot\text{m}^{-2}$,每周2次;于第1、2、4、5、8、9、11、12天,地塞米松注射液 $20\text{ mg}\cdot\text{d}^{-1}$ 静脉输注1次;于第1~21天,口服来那度胺胶囊 $25\text{ mg}\cdot\text{d}^{-1}$,每天1次,28d为1个治疗周期。试验组患者给予DRd方案治疗:达雷妥尤单抗注射液 $16\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$,第1~2个治疗周期,每周1次;第3~6个治疗周期,每2周治疗1次,之后每4周1次。于第1、2、8、9、15、16、21、22天,地塞米松注射液 $20\text{ mg}\cdot\text{d}^{-1}$ 静脉输注,每天1次;于第1~21天,口服来那度胺胶囊 $25\text{ mg}\cdot\text{d}^{-1}$,每天1次,28天为1个治疗周期。2组患者均治疗3个治疗周期后评估疗效。

4 观察指标与疗效判定

免疫功能 治疗前、治疗3个治疗周期后,采用流式细胞仪检测外周血淋巴细胞中分化簇(cluster of differentiation, CD) 3^{+} 、 $CD4^{+}$ 、 $CD4^{+}/CD8^{+}$ 水平。

多发性骨髓瘤标志物 治疗前、后,采用全自动生化分析仪检测血红蛋白(hemoglobin, Hb)、 β_2 -微球蛋白(beta-2 microglobulin, β_2 -MG)、乳酸脱氢酶(lactate dehydrogenase, LDH)水平,采用琼脂糖电泳法检测血清M蛋白水平,采用免疫电泳法检测骨髓浆细胞水平。

血清sIL-2R、sVCAM-1、VEGF水平 治疗前、后,采用ELISA法检测血清sIL-2R、sVCAM-1、VEGF水平。

生活质量^[11] 治疗前后,生命质量测量表(European organization for research and treatment of cancer quality of life questionnaire core 30, EORTC QLQ-C30)、生活质量问卷多发性骨髓瘤模块(quality of life multiple myeloma questionnaire, QLQ-MY20)评分量表评估患者的生活质量。QLQ-C30分为15个领域,包括5个功能量表、9个症状量表及1个整体健康状况量表,共30个问题;QLQ-MY20是作为MM患者EORTC QLQ-C30评估的补充量表,主要包括疾病症状、治疗药物不良反应2个症状量表,以及未来展望及身体形象2个功能量表。选用EORTC QLQ-C30中的EORTC QLQ-C30功能量表、整体健康状况

量表及 QLQ - MY20 4 个维度评分对生活质量进行整体评价。将每个量表和单个项目度量的分数取平均值,线性转换为 0 ~ 100 分。功能/整体健康状况领域评分越高表示功能越好、生活质量越高;症状量表得分越低表示健康相关生活质量越好。

临床疗效^[12] 参照国际骨髓瘤工作组 (International Myeloma Working Group, IMWG) 2016 年疗效评估标准及《多发性骨髓瘤疗效评估与微小残留病监测中国指南 (2024 年版)》判断临床疗效。①完全缓解 (complete response, CR): 确认原有软组织浆细胞浸润病灶完全消退;骨髓病理学检查提示浆细胞比例低于 5%;免疫固定电泳检测血清与尿液标本结果为阴性;血清游离轻链比值处于正常范围。②严格 CR (stringent complete response, sCR): CR 基础上,血清游离轻链比值正常,骨髓无克隆性浆细胞。③非常好的部分缓解 (very good partial response, VGPR): 免疫固定电泳在尿液或血清中呈阳性,蛋白电泳未检出 M 蛋白;尿 M 蛋白 $<100\text{ mg} \cdot 24\text{ h}^{-1}$, 血清 M 蛋白降低 $\geq 90\%$;基线存在浆细胞瘤者,要求病灶最大垂直直径乘积之和缩小 $\geq 90\%$ 。满足以上任一条件即为 VGPR。④部分缓解 (partial response, PR): 血清 M 蛋白水平较基线下降幅度不低于 50%,同时 24 h 尿液 M 蛋白需实现达 90% 及以上的减少或低于 $200\text{ mg} \cdot 24\text{ h}^{-1}$ [对于无法通过常规方法检测 M 蛋白的病例,受累链与非受累链 (血清游离轻链) 的差值缩小应不低于 50%];若均不可测量且基线骨髓浆细胞 $\geq 30\%$,则要求骨髓浆细胞数目减少 $\geq 50\%$,浆细胞瘤 SPD 缩小 $\geq 50\%$ 。⑤微小缓解 (minimal response, MR): 血清 M 蛋白减少 25% ~ 49%,24 h 尿 M 蛋白减少 50% ~ 89%,浆细胞瘤缩小 25% ~ 49%,且溶骨性病变数量和大小未增加。⑥疾病稳定 (stable disease, SD): 患者的治疗反应未达到 CR、VGPR、PR 或 MR 的疗效界定,且同时不符合疾病进展 (progressive disease, PD) 的标准,影像学评估结果显示既无病灶的明确进展,也无新增病灶。⑦PD 符合以下至少 1 项:血清 M 蛋白升高、尿 M 蛋白升高、骨髓浆细胞比例升高 $\geq 25\%$ 、血清游离轻链差值增加;影像学检查发现病变 (长轴 $\geq 1\text{ cm}$) 长轴增加 $\geq 50\%$,或原可测量病变增加 $\geq 50\%$,或新增软组织浆细胞浸润病灶;循环浆细胞计数上升 $\geq 50\%$ 。总缓解率 = (sCR 例数 + CR 例数 + VGPR 例数 + PR 例数) / 总例数 $\times 100\%$ 。

安全性评价^[13] 参照美国国立癌症研究所常见不良反应术语评定标准 5.0 版 (National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events

version 5.0, NCI - CTCAE V5.0) 对周围神经病变、骨髓抑制、胃肠道反应及感染等药物不良反应进行分级判定,记录 2 组患者治疗期间毒副反应发生情况。

5 统计学处理

用 SPSS 26.0 软件进行统计分析。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用独立样本 t 检验,组内比较采用配对样本 t 检验;等级资料比较用 Mann - Whitney U 秩和检验;计数资料以率 (%) 表示,用 χ^2 检验或 Fisher 确切概率法。

结 果

1 一般资料

本研究共纳入 88 例 MM 患者,其中对照组 45 例,试验组 43 例。2 组性别、年龄、M 蛋白类型、Durie - Salmon 分期系统、修订后国际分期系统、合并症等一般资料比较,在统计学上差异均无统计学意义 (均 $P > 0.05$),组间具有可比性,见表 1。

表 1 2 组患者一般资料的比较

Table 1 Comparison of general data between two groups

Item	Control ($n = 45$)	Treatment ($n = 43$)
Sex ($n, \%$)		
Male	27 (60.00)	28 (65.12)
Female	18 (40.00)	15 (34.88)
Age (year, $\bar{x} \pm s$)	51.47 $\pm$ 8.61	52.93 $\pm$ 9.12
M protein component		
IgG	28 (62.22)	29 (67.44)
IgA	9 (20.00)	8 (18.60)
Others	8 (17.78)	6 (13.95)
DS stage ($n, \%$)		
I	2 (4.44)	1 (2.33)
II	18 (40.00)	14 (34.88)
III	25 (55.56)	28 (62.79)
R - ISS stage ($n, \%$)		
I	4 (8.89)	2 (4.65)
II	23 (51.11)	21 (48.84)
III	18 (40.00)	20 (46.51)
Complications ($n, \%$)		
Hypertension	13 (28.89)	15 (34.88)
Diabetes mellitus	9 (20.00)	9 (20.93)
Others	11 (24.44)	10 (23.26)

M protein: Monoclonal protein; IgG: Immunoglobulin G; IgA: Immunoglobulin A; DS: Durie - Salmon staging system; R - ISS: Revised international staging system; Control group: Received the bortezomib for injection, lenalidomide capsules and dexamethasone injection (VRd) regimen; Treatment group: Received the daratumumab injection, lenalidomide capsules and dexamethasone injection (DRd) regimen.

2 2组患者免疫功能的比较

治疗后,2组CD3⁺、CD4⁺水平及CD4⁺/CD8⁺值均显著升高($P < 0.05$, $P < 0.001$),且试验组均显著高于对照组($P < 0.05$, $P < 0.01$),见表2。

3 2组患者多发性骨髓瘤标志物比较

治疗后,2组血清Hb水平均显著升高(均 $P < 0.001$),且试验组显著高于对照组($P < 0.05$);治疗后,2组血清 β_2 -MG、LDH、M蛋白和骨髓浆细胞水平均显著降低(均 $P < 0.001$),且试验组显著低于对照组($P < 0.05$, $P < 0.01$),见表3。

4 2组患者sIL-2R、sVCAM-1、VEGF水平比较

治疗后,2组sIL-2R、sVCAM-1和VEGF水平

均显著降低(均 $P < 0.001$),且试验组显著低于对照组(均 $P < 0.05$),见表4。

5 2组患者生活质量比较

治疗前,2组EORTC QLQ-C30、QLQ-MY20各维度评分比较在统计学上差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$);治疗后,2组EORTC QLQ-C30各维度评分及QLQ-MY20评分中的未来展望、身体形象评分显著升高(均 $P < 0.001$),QLQ-MY20评分中的疾病症状和治疗药物不良反应评分均显著降低(均 $P < 0.001$);治疗后,试验组躯体功能、整体健康状况评分显著高于对照组,疾病症状显著低于对照组(均 $P < 0.05$),但2组角色功能、情绪功能、认知功能、

表2 2组患者免疫功能的比较($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison of immune function between two groups($\bar{x} \pm s$)

Item	Control($n = 45$)		Treatment($n = 43$)	
	Before treatment	After treatment	Before treatment	After treatment
CD3 ⁺ (%)	58.46 ± 7.23	62.45 ± 8.74 [#]	56.17 ± 7.31	67.06 ± 9.12 ^{***}
CD4 ⁺ (%)	29.56 ± 4.87	34.26 ± 5.12 ^{###}	29.62 ± 5.03	37.68 ± 5.33 ^{***}
CD4 ⁺ /CD8 ⁺	0.95 ± 0.25	1.16 ± 0.24 ^{###}	0.93 ± 0.21	1.28 ± 0.22 ^{***}

CD; Cluster of differentiation; Compared with control group at the same time, ^{*} $P < 0.05$, ^{**} $P < 0.01$, ; Compared with before treatment in the same group, [#] $P < 0.05$, ^{###} $P < 0.001$.

表3 2组患者多发性骨髓瘤标志物的比较($\bar{x} \pm s$)

Table 3 Comparison of multiple myeloma markers between two groups($\bar{x} \pm s$)

Item	Control($n = 45$)		Treatment($n = 43$)	
	Before treatment	After treatment	Before treatment	After treatment
Hb($g \cdot L^{-1}$)	84.23 ± 17.75	102.85 ± 15.87 ^{###}	85.94 ± 19.36	109.71 ± 16.24 ^{***}
β_2 -MG($mg \cdot L^{-1}$)	7.54 ± 1.83	4.29 ± 1.12 ^{###}	7.46 ± 1.89	3.67 ± 1.03 ^{***}
LDH($U \cdot L^{-1}$)	231.72 ± 45.24	167.29 ± 30.92 ^{###}	236.85 ± 44.67	152.32 ± 29.67 ^{***}
M protein($g \cdot L^{-1}$)	37.68 ± 7.26	17.42 ± 3.87 ^{###}	38.12 ± 7.31	15.39 ± 3.42 ^{***}
Bone marrow plasma cells(%)	26.29 ± 6.65	10.25 ± 2.13 ^{###}	27.31 ± 6.38	8.92 ± 2.06 ^{***}

Hb; Hemoglobin; β_2 -MG; Beta-2 microglobulin; LDH; Lactate dehydrogenase; Compared with control group at the same time, ^{***} $P < 0.001$; Compared with before treatment in the same group, [#] $P < 0.05$, ^{###} $P < 0.01$.

表4 2组患者可溶性白介素-2受体(sIL-2R)、可溶性血管细胞粘附分子-1(sVCAM-1)和血管内皮生长因子(VEGF)水平的比较($\bar{x} \pm s$)

Table 4 Comparison of soluble interleukin-2 receptor(sIL-2R), soluble vascular cell adhesion molecule-1(sVCAM-1) and vascular endothelial growth factor(VEGF) levels between two groups($\bar{x} \pm s$)

Item	Control($n = 45$)		Treatment($n = 43$)	
	Before treatment	After treatment	Before treatment	After treatment
sIL-2R($pg \cdot mL^{-1}$)	128.45 ± 22.95	84.12 ± 19.38 ^{###}	131.71 ± 23.94	75.67 ± 18.96 ^{***}
sVCAM-1($ng \cdot mL^{-1}$)	927.64 ± 103.97	614.96 ± 87.63 ^{###}	946.85 ± 112.17	573.26 ± 82.18 ^{***}
VEGF($ng \cdot mL^{-1}$)	234.67 ± 45.18	181.62 ± 23.04 ^{###}	237.84 ± 47.27	169.46 ± 21.59 ^{***}

Compared with control group at the same time, ^{*} $P < 0.05$; Compared with before treatment in the same group, ^{###} $P < 0.001$.

表 5 2 组患者生活质量的比较(分, $\bar{x} \pm s$)

Table 5 Comparison of quality of life between two groups (scores, $\bar{x} \pm s$)

Item	Control($n=45$)		Treatment($n=43$)	
	Before treatment	After treatment	Before treatment	After treatment
EORTC QLQ – C30				
Physical functioning	38.43 $\pm$ 8.92	76.95 $\pm$ 14.65 ^{###}	37.26 $\pm$ 8.31	84.23 $\pm$ 13.47 ^{*###}
Role functioning	39.42 $\pm$ 7.64	81.97 $\pm$ 15.72 ^{###}	39.17 $\pm$ 7.34	85.10 $\pm$ 12.35 ^{###}
Emotional functioning	65.95 $\pm$ 13.44	78.23 $\pm$ 18.35 ^{###}	64.49 $\pm$ 14.21	81.16 $\pm$ 15.47 ^{###}
Cognitive functioning	57.26 $\pm$ 14.23	78.58 $\pm$ 15.74 ^{###}	60.08 $\pm$ 16.57	81.66 $\pm$ 14.83 ^{###}
Social functioning	34.26 $\pm$ 8.13	68.27 $\pm$ 13.48 ^{###}	34.51 $\pm$ 8.34	69.87 $\pm$ 13.52 ^{###}
Global health status	37.61 $\pm$ 9.27	65.13 $\pm$ 12.51 ^{###}	35.89 $\pm$ 10.62	72.24 $\pm$ 13.09 ^{*###}
QLQ – MY20				
Disease symptoms	34.82 $\pm$ 7.21	14.29 $\pm$ 3.49 ^{###}	35.57 $\pm$ 7.58	12.58 $\pm$ 3.12 ^{*###}
Side effects of treatment	19.65 $\pm$ 5.16	10.87 $\pm$ 3.26 ^{###}	20.38 $\pm$ 5.47	10.37 $\pm$ 3.19 ^{###}
Future perspective	52.26 $\pm$ 13.69	72.86 $\pm$ 18.57 ^{###}	50.83 $\pm$ 13.94	79.43 $\pm$ 19.48 ^{###}
Body image	41.33 $\pm$ 10.85	76.75 $\pm$ 15.16 ^{###}	40.52 $\pm$ 10.48	82.36 $\pm$ 15.67 ^{###}

EORTC QLQ – C30;European Organization for Research and Treatment of Cancer quality of life questionnaire core 30;QLQ – MY20;Quality of life multiple myeloma questionnaire;Compared with control group at the same time, ^{*} $P < 0.05$, [;] Compared with before treatment in the same group, ^{###} $P < 0.001$.

社会功能、治疗药物不良反应、未来展望和身体形象评分比较在统计学上差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$),见表 5。

6 2 组患者的临床疗效评价

治疗后,试验组总有效率高于对照组,但在统计学上差异无统计学意义(均 $P > 0.05$),见表 6。

7 安全性评价

试验组患者周围神经病变总发生率显著低于对照组($P < 0.01$),骨髓抑制、感染总发生率均显著高于对照组(均 $P < 0.05$),2 组患者胃肠道反应总发生率比较,在统计学上差异无统计学意义($P > 0.05$),见表 7。

表 6 2 组患者临床疗效的比较($n, \%$)

Table 6 Comparison of clinical efficacy between two groups ($n, \%$)

Item	Control($n=45$)	Treatment($n=43$)
sCR	0	1(2.33)
CR	4(8.89)	8(18.60)
VGPR	13(28.89)	19(44.19)
PR	18(40.00)	11(25.58)
MR	5(11.11)	2(4.65)
SD	3(6.67)	1(2.33)
PD	2(4.44)	1(2.33)
ORR	35(77.78)	39(90.70)

sCR;Stringent complete response;CR;Complete response;VGPR;Very good partial response;PR;Partial response;MR;Minimal response;SD;Stable disease;PD;Progressive disease;ORR;Objective response rate.

表 7 2 组患者药物不良反应的比较($n, \%$)

Table 7 Comparison of adverse drug reactions between the two groups ($n, \%$)

Item	Control($n=45$)			Treatment($n=43$)		
	I – II	III	Overall incidence rate	I – II	III	Overall incidence rate
Peripheral neuropathy	8(17.78)	2(4.44)	10(22.22)	1(2.33)	0(0.00)	1(2.33) ^{**}
Myelosuppression	5(11.11)	2(4.44)	7(15.56)	4(9.30)	12(27.91)	16(37.21) [*]
Gastrointestinal disturbances	10(22.22)	5(11.11)	15(33.33)	9(20.93)	4(9.30)	13(30.23)
Infection	6(13.33)	1(2.22)	7(15.56)	6(13.95)	9(20.93)	15(34.88) [*]

Compared with control group, ^{*} $P < 0.05$, ^{**} $P < 0.01$.

讨 论

MM 的治疗虽已进步,但受疾病异质性影响,患者

应答仍不理想,10 年总生存率仅约 17%^[14]。其获得性耐药涉及微环境、遗传变异及凋亡通路异常等多重机制^[15]。硼替佐米通过特异性抑制 26S 蛋白酶体,阻断 NF – κ B 通路,下调促增殖基因^[16]。达雷妥尤单抗

则高亲和力靶向 CD38,通过诱导凋亡、补体依赖的细胞毒性及抗体依赖的细胞介导的细胞毒性作用等机制杀伤肿瘤细胞。研究表明,VRd 方案可有效提高疗效与安全性^[17-18]。FACON 等^[19]研究确立了 DRd 方案在不适合移植的新诊断多发性骨髓瘤患者中的一线地位,其较 Rd 方案显著改善了无进展生存期 (progression-free survival, PFS) [中位 PFS: 未达到 *vs.* 34.4 个月;风险比 (hazard ratio, HR) = 0.53] 和总生存期 (overall survival, OS) (HR = 0.68)。GORDAN 等^[20]的 Meta 分析间接比较提示,DRd 较 VRd 或可降低进展/死亡风险 (HR = 0.60, 95% CI: 0.46 ~ 0.77)。但现有研究多基于欧美人群的随机对照试验,侧重于传统生存终点,对免疫功能、微环境及患者报告结局的评估有限。

上述研究背景提示,在中国人群中对 VRd 与 DRd 方案进行多维度的直接比较具有价值。本研究在 88 例中国 MM 患者中显示,DRd 与 VRd 方案的 ORR 相当,但 DRd 方案在获得更深度的缓解、更快地降低肿瘤负荷 (Hb、 $\beta 2$ -MG、LDH、M 蛋白、骨髓浆细胞) 以及更显著地改善 T 细胞免疫功能 (提升 CD3⁺、CD4⁺ 及 CD4⁺/CD8⁺ 比值) 方面均具优势。机制上,DRd 方案通过达雷妥尤单抗的多重作用,在抑制 sIL-2R、VEGF 及阻断 sVCAM-1 方面优于主要通过抑制 NF- κ B 通路起效的硼替佐米,能更有效地破坏肿瘤微环境。在生活质量上,DRd 组在躯体功能、整体健康及症状控制方面的改善更优,与 PERROT 等^[21]研究中达雷妥尤单抗改善患者报告结局的结论一致。安全性方面,DRd 方案显著降低了周围神经病变风险 (2.33% *vs.* 22.22%),但也增加了骨髓抑制 (37.21% *vs.* 15.56%) 和感染 (34.88% *vs.* 15.56%) 发生率,此特征与 ABDALLAH 等^[22]的研究的报告一致;提示需加强监测与预防。

上述疗效优势与 DRd 方案对肿瘤生物学行为的改善密切相关。MM 的核心发病机制是骨髓浆细胞的恶性克隆增殖与 M 蛋白异常分泌,常导致全身性骨损伤及器官功能障碍,预后较差^[23]。其恶性进展伴随着 M 蛋白堆积和代谢重编程,肿瘤细胞通过从微环境中摄取营养驱动增殖,并产生致癌代谢产物^[24]。KIM 等^[25]临床观察提示,Hb 的降低可能预示着肿瘤加速进展的病理过程,二者呈现出明确的负相关关系。在此过程中,Hb 的降低与肿瘤加速进展密切相关; $\beta 2$ -MG 因肾脏损害而积聚,并作为肿瘤微环境中的核心调节介质,驱动炎症反应、加速骨破坏和疾病进展;而由炎症、感染及贫血导致的无氧酵解增强,则使

LDH 释放增加^[26-27]。本研究中,试验组更高的 Hb 水平及更低的 $\beta 2$ -MG、LDH、M 蛋白和骨髓浆细胞水平,共同表明 DRd 方案能更有效地降低肿瘤负荷、改善疾病生物学行为。

sIL-2R 是机体重要的免疫抑制物质。血清中 sIL-2R 浓度升高的现象可能与肿瘤细胞在病理信号激活下,其膜表面受体脱落并进入外周循环的病理过程相关,MM 患者血清 sIL-2R 表达明显高于健康人群,血清 sIL-2R 水平是 MM 患者 PFS 的一项独立预后因素^[28]。sVCAM-1 可呈递免疫应答信号,参与炎症反应、肿瘤生长过程^[29]。VEGF 能够通过诱导肿瘤组织内新血管网络的生成,从而为癌细胞的增殖活性和远处转移提供必要的微环境支持^[30]。本研究显示,试验组 sIL-2R、sVCAM-1、VEGF 水平显著低于对照组,说明 DRd 方案能多方面抑制肿瘤的恶性生物学行为,破坏 MM 细胞生存、增殖和扩散的微环境。

综上所述,DRd 方案在疗效相当的前提下,在改善免疫功能、标志物、生活质量及降低神经病变方面优于 VRd 方案,但骨髓抑制与感染风险较高。本研究局限性:单中心回顾性研究导致样本量有限、可能存在选择偏倚,其次随访时间较短,未能评估长期疗效终点,再者未进行基于细胞遗传学危险度分层、年龄及体能状态的亚组分析,未来需针对以上不足进一步验证。

参考文献:

- [1] 黄美姣,刘雨,王红颜,等. 多发性骨髓瘤早期复发/进展的危险因素分析及列线图预测模型的建立[J]. 中国实验血液学杂志,2025,33(6):1655—1661.
- [2] 仇钰,张春霞,李振玲. 多发性骨髓瘤药物治疗进展[J]. 临床药物治疗杂志,2025,23(11):7—14.
- [3] 梁永超,朱莹,赵志霞,等. 硼替佐米治疗多发性骨髓瘤的研究现状[J]. 中国临床药理学杂志,2021,37(15):2096—2099.
- [4] 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(2024 年修订)[J]. 中华内科杂志,2024,63(12):1186—1195.
- [5] 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.
- [6] 路瑾. 达雷妥尤单抗治疗多发性骨髓瘤研究进展[J]. 中华血液学杂志,2021,42(3):260—264.
- [7] 渠姣燕,张越,周合冰. 达雷妥尤单抗联合泊马度胺治疗多发性骨髓瘤的疗效观察[J]. 中南医学科学杂志,2025,53(5):830—833.
- [8] FACON T, MOREAU P, WEISEL K, *et al.* Daratumumab/lenalidomide/dexamethasone in transplant-ineligible newly diagnosed myeloma: MAIA long-term outcomes [J]. *Leukemia*.

- 2025, 39(4):942—950.
- [9] GORDAN L N, SHAH M, ORTIZ A R, *et al.* Daratumumab, lenalidomide, and dexamethasone versus bortezomib, lenalidomide, and dexamethasone in transplant - ineligible newly diagnosed multiple myeloma: A systematic literature review and meta - analysis [J/OL]. *Hematol Oncol*, 2025, 43(3): e70061. 2025 - 04 - 10 [2026 - 01 - 30]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/40207704/>.
- [10] 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.
- [11] FORDE K, COCKS K, WELLS J R, *et al.* Use of the european organisation for research and treatment of cancer multiple myeloma module (EORTC QLQ - MY20): A review of the literature 25 years after development [J]. *Blood Cancer J*. 2023, 13(1):79.
- [12] 中国临床肿瘤学会(CSCO)骨髓瘤专家委员会, 中国抗癌协会(CACA)血液肿瘤专业委员会骨髓瘤与浆细胞疾病学组. 多发性骨髓瘤疗效评估与微小残留病监测中国指南(2024年版)[J]. 中华血液学杂志, 2024, 45(12):1065—1070.
- [13] FREITES - MARTINEZ A, SANTANA N, ARIAS - SANTIAGO S, *et al.* Using the common terminology criteria for adverse events (CTCAE - Version 5.0) to evaluate the severity of adverse events of anticancer therapies [J]. *Actas Dermosifiliogr (Engl Ed)*. 2021, 112(1):90—92.
- [14] 王康, 邱志远, 李乾鹏, 等. CBS/H2S 在多发性骨髓瘤中的变化及与临床特征的关系[J]. 分子诊断与治疗杂志, 2025, 17(10):1830—1833.
- [15] 马静远, 郝牧. 多发性骨髓瘤耐药机制和分子靶向治疗新进展——第20届国际骨髓瘤学会年会研究热点报道[J]. 转化医学杂志, 2024, 13(2):292—295.
- [16] 李俏, 苏振中, 王兆永, 等. 硼替佐米致多发性骨髓瘤患者急性肺损伤1例报告及文献复习[J]. 吉林大学学报(医学版), 2021, 47(4):1022—1027.
- [17] 向立丽, 王倩, 蒙延娜, 等. 来那度胺联合硼替佐米和地塞米松治疗多发性骨髓瘤的疗效[J]. 天津医药, 2025, 53(6):665—669.
- [18] 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.
- [19] FACON T, KUMAR S K, PLESNER T, *et al.* Daratumumab, lenalidomide, and dexamethasone versus lenalidomide and dexamethasone alone in newly diagnosed multiple myeloma (MAIA): Overall survival results from a randomised, open - label, phase 3 trial [J]. *Lancet Oncol*, 2021, 22(11):1582—1596.
- [20] GORDAN L N, MEDHEKAR R, FU A Z, *et al.* Daratumumab, lenalidomide, and dexamethasone versus bortezomib, lenalidomide, and dexamethasone in transplant - ineligible newly diagnosed multiple myeloma: A systematic literature review and Meta - analysis [J]. *Hematol Oncol*, 2025, 43(3): e70061.
- [21] PERROT A, FACON T, PLESNER T, *et al.* Sustained improvement in health - related quality of life in transplant - ineligible newly diagnosed multiple myeloma treated with daratumumab, lenalidomide, and dexamethasone: MAIA final analysis of patient - reported outcomes [J]. *Eur J Haematol*. 2025, 114(5):883—889.
- [22] ABDALLAH N, MIAN H, SEOW H, *et al.* Real - world outcomes of transplant ineligible older adults with multiple myeloma treated with novel regimens: A population - based retrospective cohort study [J]. *Am J Hematol*. 2025, 100(11):2144—2149.
- [23] 蔡亚云, 丁琳琳, 宋清华, 等. miR - 338 - 3p 调控 STAT1 的表达影响多发性骨髓瘤细胞硼替佐米化疗敏感性[J]. 中南医学科学杂志, 2025, 53(5):784—788.
- [24] RANA P S, GOPARAJU K, DRISCOLL J J. Shutting off the fuel supply to target metabolic vulnerabilities in multiple myeloma [J/OL]. *Front Oncol*, 2023, 13:1141851. 2023 - 06 - 08 [2026 - 01 - 30]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37361580/>.
- [25] KIM J, KIM T, JANG T W, *et al.* Clinical outcomes of hyperprogression based on volumetry in non - small cell lung cancer after immune checkpoint inhibitor treatment [J]. *Thorac Cancer*, 2022, 13(15):2170—2179.
- [26] HOFBAUER D, MOUGIAKAKOS D, BROGGINI L, *et al.* $\beta 2$ - microglobulin triggers NLRP3 inflammasome activation in tumor - associated macrophages to promote multiple myeloma progression [J]. *Immunity*, 2021, 54(8):1772—1787.
- [27] 李雅杰, 曾小芳, 李宁, 等. 多发性骨髓瘤患者 RPR 及相关指标的临床分析[J]. 重庆医科大学学报, 2021, 46(10):1184—1188.
- [28] 林萍, 林晓容, 刘巧灵, 等. sIL-2R 在多发性骨髓瘤患者中的表达及其临床意义[J]. 中国实验血液学杂志, 2022, 30(6):1797—1802.
- [29] DUNPHY K, BAZOU D, HENRY M, *et al.* Proteomic and metabolomic analysis of bone marrow and plasma from patients with extramedullary multiple myeloma identifies distinct protein and metabolite signatures [J]. *Cancers (Basel)*, 2023, 15(15):3764.
- [30] MAHAKI H, NOBARI S, TANZADEHPANAH H, *et al.* Targeting VEGF signaling for tumor microenvironment remodeling and metastasis inhibition: Therapeutic strategies and insights [J/OL]. *Biomed Pharmacother*, 2025, 186: 118023. 2025 - 03 - 30 [2026 - 01 - 30]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/40164047/>.

(本文编辑:崔兰卿 收稿日期 2026 - 01 - 30)