

PCR 等, 尽排除假阳性的干扰。作为检测人附红细胞体的基本实验室方法, 若能排除假阳性的干扰或将其降至最小化, 也将为人类和其他动物提供重要的安全保障。

参考文献

[1] 李霞, 王进, 周锐, 等. 不同抗凝剂和温度对红细胞形态的影响[J]. 国际检验医学杂志, 2014, 35(23): 3270-3272.

[2] 郭自力, 李汉全. 血涂片瑞氏染色的影响因素和解决方法[J]. 高等函授学报(自然科学版), 2001, 14(4): 48-49.

[3] 梁艳清. 瑞氏染色制作血涂片的几点应用体会[J]. 解剖科学进展, 2012, 18(5): 500.

[4] 李璐. 血涂片染色方法的改良[J]. 华夏医学, 2011, 24(3): 351-352.

[5] 王也飞, 胡翊群. 红细胞膜蛋白异常与膜骨架相关溶血性贫血的发生[J]. 诊断学理论与实践, 2009, 8(1): 104-107.

[6] 蒋竞杭, 王铁霞. 缓冲液 pH 值对血涂片 Wright's 染色的影响分析[J]. 卫生职业教育, 2006, 24(6): 29.

[7] 卢臻, 宋功武. 嗜红 Y 与牛血清蛋白作用的荧光光谱研究及分析应用[J]. 分析测试学报, 2000, 19(5): 48-50.

[8] 魏永巨, 刘翠格, 赵品, 等. 嗜红 Y 的共振光散射与共振荧光[J]. 化学通报, 2005, 68(8): 628-632.

[9] 陆萍, 凌冰, 莫琴, 等. 美兰光化学法对红细胞膜的影响[J]. 中国生物制品学杂志, 2000, 13(3): 169-172.

[10] 张志梅, 孙辉. 两种血涂片染色方法在教学和临床应用的比较[J]. 中国医药指南, 2010, 8(17): 173-174.

[11] 魏臻, 刘帮洞, 胥文春. 血涂片染色操作方法调查分析[J]. 国际检验医学杂志, 2015, 36(16): 2423-2424.

[12] 王霄霞. 外周血涂片的染色方法及染色结果的判断[J/CD]. 临床检验杂志(电子版), 2014, 3(2): 635-640.

[13] Ishikawa T, Kubota T, Horigome R, et al. Prevalence of

Howell-Jolly bodies caused by partial splenic embolization for portal hypertension[J]. Internal Med, 2013, 52(16): 1765-1768.

[14] 周剑英, 谢杏梅, 李东至, 等. 亨氏小体和毛细血管电泳联合筛查对 α -地中海贫血的应用价值[J]. 热带医学杂志, 2012, 12(12): 1488-1489.

[15] 黄子轩, 李红, 代龙光, 等. IL-24 抑癌基因联合大蒜素对肺癌细胞的杀伤作用[J]. 吉林医药学院学报, 2016, 37(1): 15-19.

[16] Palasuwan A, Soogarun S, Lertlum T, et al. Inhibition of Heinz body induction in an invitro model and total antioxidant activity of medicinal Thai plants[J]. Asian Pac J Cancer P, 2005, 6(4): 458.

[17] 吴鹏韬, 杨娜, 刘梅, 等. 脾功能与冠状动脉病变关系的初步探讨[J]. 疑难病杂志, 2012, 11(02): 94-97.

[18] Bain BJ. Blood cells: a practical guide[M]. Hoboken: John Wiley & Sons, 2014.

[19] Brichs L. Howell-Jolly body-like inclusions in immunocompromised patients with antiviral treatment[J]. Ann Hematol, 2014, 93(12): 2091-2092.

[20] Solis M, Perrin J, Guedenet JC, et al. RBCs inclusions after splenectomy: not only Howell-Jolly bodies[C]. Montreux: Ann Bio Clin, 2012.

[21] 温晓艳, 邓印红, 郑文艺. Cabot 环研究现状[J]. 检验医学, 2005, 20(6): 95-97.

[22] 王会祥. 尿红细胞形态和 MCV 在判断血尿来源中的应用价值[J]. 检验医学, 2007, 22(1): 77-78.

(收稿日期: 2016-12-15 修回日期: 2017-01-06)

• 综 述 •

来那度胺在血液系统疾病治疗中的研究进展

周小辉 综述, 唐晓琼[△] 审校
(重庆医科大学附属第一医院血液科 400016)

关键词: 来那度胺; 多发性骨髓瘤; 淋巴瘤; 骨髓增生异常综合征; 白血病
DOI: 10. 3969/j. issn. 1672-9455. 2017. 08. 058 **文献标志码:** A **文章编号:** 1672-9455(2017)08-1193-05

随着血液系统疾病治疗手段的不断丰富, 目前已出现多种新药如蛋白酶体抑制剂、靶向治疗药物、免疫调节剂等。来那度胺是新一代免疫调节剂, 是沙利度胺的衍生物。因其具有更强的血管生成抑制和免疫调节作用, 加之几乎无神经毒和致畸性等优点, 目前广泛用于血液系统疾病的治疗。

1 药物作用机制

1.1 免疫调节 来那度胺除了能抑制肿瘤坏死因子(TNF)- α 、白细胞介素(IL)-1、IL-6、IL-12 的产生, 还能上调外周血单核细胞中抗炎因子 IL-10 的水平。通过 B7-CD28 通路刺激

T 淋巴细胞分泌干扰素(IFN)- γ 和 IL-2, 从而刺激克隆样 T 细胞的增殖和自然杀伤性细胞(NK)的活化; 通过改变 NK 细胞的数目和功能, 增强 NK 细胞介导的抗体依赖细胞所介导的细胞毒作用(ADCC)。

1.2 抗肿瘤细胞血管生成 血管内皮生长因子(VEGF)受体信号系统在肿瘤细胞血管的生长和存活中起重要作用。研究发现, 来那度胺不仅抑制 VEGF 的活性, 还抑制其受体的生成。来那度胺能降低 IL-6 和 VEGF 的表达、阻断 PI3K-Akt 途径的激活、阻止组织内皮细胞迁徙从而抑制血管的生成, 因此

[△] 通信作者, E-mail: tangxiaojiong@126. com.

其在抗肿瘤细胞血管生成方面起到更强的作用^[1]。

1.3 直接抗肿瘤 来那度胺可以诱导 G1 期的细胞生长停滞及促进肿瘤细胞分解而发挥直接抗肿瘤效应^[2]。

1.4 对骨髓瘤微环境的影响 来那度胺可降低 $\alpha V\beta 3$ -整合素的水平,抑制骨的吸收。它能抑制破骨细胞产生 B 细胞活化因子(BAFF)和诱导配体;同时可降低细胞表面黏附分子 E-选择素、血管细胞粘附分子(VCAM)-1 和细胞间黏附分子(ICAM)-1 的水平,从而抑制骨髓瘤细胞和骨髓基质细胞之间的黏附^[3]。

2 临床运用

2.1 多发性骨髓瘤(MM)

2.1.1 冒烟型多发性骨髓瘤(sMM) Richardson 等^[4]研究发现,来那度胺(R)25 mg/d 可使 M 蛋白显著降低且发生不良反应最少,从而将其定为最适宜剂量。后续研究发现其联合地塞米松使用疗效更好,但大剂量地塞米松(D)毒性反应较大且对来那度胺刺激 T 细胞产生 IL-2 及其免疫调节作用具有剂量依赖的拮抗效应,而小剂量地塞米松(d)与来那度胺联合应用可达最大疗效。Maria 等^[5]研究发现,来那度胺联合低剂量地塞米松(d;20 mg,1~4、12~15 d)对高危 sMM 有显著疗效和良好耐受性。随访 40.00 个月发现,来那度胺试验组中位疾病进展时间显著长于观察组,差异有统计学意义(NR 与 21.00 个月, $P < 0.05$),试验组的 3 年总生存率(94%)显著高于观察组(80%);不良反应均低于 2 级水平。在此基础上, Bruno 等^[6]研究发现,来那度胺和地塞米松治疗的高危 sMM 患者拥有更高的功能活性 T 淋巴细胞。高危 sMM 患者受损的免疫系统能够被来那度胺联合低剂量地塞米松重新激活,从而延缓进展至 MM。由于其选择对象为初治患者且本试验仅从免疫细胞效应出发,其后续免疫效应及对肿瘤微环境的影响仍需要进一步探索。

2.1.2 初诊初治 MM Rajkum 等^[7]的一项开放性随机试验观察了来那度胺联合大剂量地塞米松(RD)方案 [R(25 mg, 1~14 d)+D(40 mg, 1~4、9~12、17~20 d)]和来那度胺联合小剂量地塞米松(Rd)方案 [R(25 mg, 1~14 d)+d(40 mg, 1、8、15、22 d)]治疗初诊 MM 的疗效性与安全性。结果显示,在治疗的前 4 个周期中, RD 组缓解率略高于 Rd 组。治疗 4 周期后 2 组总反应率相近(RD 为 79%, Rd 为 68.3%)。进一步随访发现, Rd 组一年总生存期(OS)、无病生存期(PFS)显著高于 RD 组且毒性反应更低。为了进一步观察 Rd 在初诊不适合移植患者(尤其是老年)与传统包含烷化剂的马法兰联合泼尼松、沙利度胺(MPT)三联方案的疗效性与安全性差异, Benboubker 等^[8]将 1 623 例患者随机分为持续 Rd 治疗组(直到疾病进展, $n=535$);72 周 Rd 治疗组(18 个周期, $n=541$);72 周 MPT 治疗组($n=547$)。与 MPT 比较,在不适合干细胞移植的初诊 MM 患者中持续 Rd 治疗组能显著改善 PFS(3 组分别为 25.50 个月、20.70 个月、21.20 个月)和总存活率(3 组 4 年 OS 分别为 59%、56%、51%)。与 MPT 比较,持续 Rd 组拥有更少的血液和神经毒性,但会适度增加感染及第二血液系统原发肿瘤的发生率;持续 Rd 组与 MPT 组比较拥有更少见 3~4 级不良事件(70%与 78%)。Magarotto 等^[9]探索对比了包含烷化剂(马法兰、环磷酰胺、来那度胺)的三联方案和非烷化剂

Rd 方案在老年或不适合移植的初诊 MM 患者的疗效与安全性。其结果显示,在老年或不适合移植的初诊 MM 患者中 MPR(马法兰联合泼尼松、来那度胺)方案、CPR(环磷酰胺联合泼尼松、来那度胺)方案疗效并不优于 Rd;且较 Rd 有更高的毒性反应。目前,众多临床研究均发现 Rd 方案用于初诊初治 MM 具有高效低毒,但目前尚无 Rd 方案与硼替佐米(V)为基础相关方案(如 VD、VMP)的比较研究。将 Rd 作为基础方案与其他药物联合运用治疗初诊 MM 逐渐成为近年的研究热点。如联合卡非佐米、单克隆抗体(如 elotuzumab)、聚乙二醇脂质体阿霉素、Siltuximab 联合硼替佐米等的 I、II 期研究初步证实其具有良好的耐受性和有效性,但都缺乏大样本数据,进一步研究仍在继续^[10-12]。

2.1.3 复发/难治性多发性骨髓瘤(RRMM) 对经典的 2 项随机、双盲 III 期临床试验随访发现,首次复发使用 RD 方案较地塞米松单药更有效;但其研究对象局限于欧美地区,而 Rd 方案对 RRMM 患者的疗效与安全性尚未有相关临床试验证实。Jian 等^[13]开展的多中心、单治疗组 II 期试验首次评价了 Rd 在中国 RRMM 患者中的疗效与安全性。结果显示,对于 RRMM 患者 Rd 方案疗效与安全性与欧美差异无统计学意义($P > 0.05$);其疾病控制率(至少疾病稳定)为 94.7%,总缓解率(至少部分缓解)为 47.6%,而且患有肾功能损伤及 IgD 型的患者亦取得较高的缓解率。中位随访 15.20 个月,中位缓解持续时间为 8.80 个月,中位无进展生存期为 8.30 个月,常见的 3~4 级不良反应有贫血(占 26.1%)、中性粒细胞减少(占 25.1%)、血小板减少(占 14.6%)、肺炎(占 13.1%)、白细胞减少(占 9.5%)、深静脉血栓(占 0.5%)。虽然目前尚无 Rd 方案治疗 RRMM 患者的大型 III 期临床研究报道,但相关回顾性分析已经证实, Rd 方案在 RRMM 患者拥有良好的治疗前景。Tsutomu 等^[14]回顾性分析了日本关西地区 Rd 治疗 RRMM 的预后因素。在单因素分析中,仅使用 1 或 2 个治疗方案的患者,其 OS、PFS 更长,显著高于治疗 3 个或 4 个治疗方案的患者;其 OS、PFS 分别为 41.20、29.00 个月及 21.50、13.00 个月。沙利度胺与更短的 PFS 相关,其中位 PFS 为 16.00 个月。事先使用硼替佐米或者大剂量化疗后造血干细胞移植及国际危险分层对长期结果无影响。多因素分析显示,无论在 OS 还是 PFS 早期,治疗方案数量是对预后唯一有意义的因素。进一步分析发现,最先或者第 2 使用 Rd 方案治疗的 RRMM 患者受益最大。基于 RRMM 患者病情的复杂性,目前尚无标准的一线治疗方案,新兴的 Rd 方案及以其为基础的联合方案仍处于研究中, Wang 等^[15] II 期试验结果显示,卡非佐米联合来那度胺、小剂量地塞米松(CRd)方案在复发或进展性骨髓瘤患者中具有良好的耐受性和有效性。在最大耐受剂量治疗中,总反应率为 76.9%,平均应答时间为 0.95 个月;中位持续缓解时间为 22.10 个月,中位 PFS 为 15.40 个月。其中对硼替佐米耐药的总反应率为 69.2%;对来那度胺耐药总反应率为 69.6%;中位持续缓解时间分别为 22.10 个月和 10.80 个月;3/4 级不良反应事件包括淋巴细胞减少(占 48.1%)、中性粒细胞减少(占 32.7%)、血小板减少(占 19.2%)、贫血(占 19.2%)。临床前数据表明来那度胺可以增强骨髓瘤细胞对硼替佐米和地塞米松的反应性,研究证实来那度胺联合硼替佐米、地塞米

松, 苯达莫司汀联合来那度胺、地塞米松在 RRMM 患者中均具有良好的耐受性和有效性^[16-17]。

2.1.4 移植后的维持治疗 自体移植不能清除所有骨髓瘤细胞, 为了防止或延缓复发, 学者们进行了各种尝试, 但无论是地塞米松还是沙利度胺都因其显著的毒性反应限制了其运用, 来那度胺的出现为移植后维持治疗带来一丝曙光。Attal 等^[18]一项随机、双盲、安慰剂对照Ⅲ期试验显示: 小于 65 岁 MM 患者移植后接受来那度胺维持治疗; 维持组 PFS(41.00 个月) 显著高于安慰剂组(23.00 个月); 这种受益见于所有亚组, 包括 $\beta 2$ 微球蛋白水平、细胞遗传学方面及移植后的应答。中位随访 45.00 个月, 4 年生存率超过 70%, 中位无事件生存率来那度胺组显著提升。2 组的 3~4 级外周神经病变相似; 第二原发肿瘤的发病率在来那度胺组为每年 3.1/100, 安慰剂为每年 1.2/100。随访 4 年发现, 2 组的总生存期相似。Palumbo 等^[19]也得出相似结果, 但是对于 OS 的优势 2 项试验都未得到明确确认, 需要进一步随访。

2.2 淋巴瘤 淋巴瘤是血液系统常见恶性肿瘤, 来那度胺可以调节某些免疫细胞和某些因子(如 IL-10)水平; 研究证实长期使用来那度胺治疗复发难治性霍奇金淋巴瘤(HL)能够得到较好效果, NHL-002/NHL-003 试验证实, 来那度胺在复发难治的非霍奇金淋巴瘤(NHL)中也有显著疗效。

2.2.1 套细胞淋巴瘤(MCL) MCL 是一种罕见的 NHL, 其特点为临床治疗疗效欠佳, 复发难治性患者的疗效更差。MCL-001 试验选择 134 例用过利妥昔单抗、硼替佐米、米托蒽醌、环磷酰胺治疗的复发难治 MCL 患者; 采用来那度胺单药治疗其结果显示总反应率为 26%, CR(完全缓解)为 7%, 中位持续缓解时间 16.60 个月。Goy 等^[20]对 MCL-001 进一步随访发现, 来那度胺单药治疗复发难治 MCL 应答迅速、疗效持久。但 MCL-001 试验是一项非随机对照试验, 需要进一步随机对照试验证实。对于初诊初治的 MCL 患者, 来那度胺和利妥昔单抗都显示出了明确疗效, 但 2 种药物联合运用尚未被探索。体外联合试验发现, 来那度胺通过促进细胞凋亡和激活 NK 细胞毒性增强抗体依赖细胞毒作用, 且对利妥昔单抗耐药淋巴瘤也有很好的疗效。Ruan 等^[21]进行了一项单一群体多中心Ⅱ期试验, 以探索来那度胺联合利妥昔单抗在初诊初治的 MCL 患者的诱导和维持治疗的有效性; 平均随访 30.00 个月, 总反应率为 92%, CR 为 64%, 中位无进展生存期尚未达到; 预估 2 年无病生存期为 85%, 2 年总生存期为 97%。但是其联合维持治疗是否较利妥昔单抗维持治疗更有效尚无明确证据, 后续的Ⅱ期试验仍在进行中。

2.2.2 弥漫大 B 细胞淋巴瘤(DLBCL) 初诊 DLBCL 的一线方案为 R-CHOP, 但约 40% 出现复发或难治, 对于 non-GCB DLBCL 即使采用利妥昔单抗治疗, 其预后也较差。为了探寻新的治疗方案, Vitolo 等^[22]进行了一项Ⅱ期试验评价来那度胺联合 R-CHOP 治疗老年未经治疗 DLBCL 的疗效与安全性。结果显示, CR 为 86%、部分缓解(PR)为 6%。中位随访 28.00 个月, 2 年 OS、PFS、无事件生存率为 92%、80%、70%。而且 GCB 与 non-GCB 疗效差异无统计学意义($P > 0.05$), 其提高了 R-CHOP 方案治疗 DLBCL 的疗效。但是来那度胺联合 R-CHOP 作为初治 DLBCL 的一线治疗尚需更多的临床数据证

实。来那度胺联合其他药物治疗复发难治 DLBCL 也显示出较好的疗效, Feldman 等^[23]进行了一项来那度胺、利妥昔单抗、异环磷酰胺、卡铂、依托泊苷联合德行(RICER)作为补救治疗第一次复发或原发耐药方案的Ⅰ/Ⅱ期试验。其结果显示, 2 个治疗周期后, 60% 患者达到 CR, 13% 达 PR。试验结果为后期更大样本的Ⅱ期试验奠定了基础。

2.2.3 惰性淋巴瘤 利妥昔单抗+化疗显著提高了进展惰性 NHL 的疗效, 但复发、化疗毒性限制了它的应用, 且降低了患者的生命质量。为了探索更有效、低毒的新方案, Tuscano 等^[24]进行了一项Ⅱ期试验评价来那度胺联合利妥昔单抗治疗复发难治惰性 NHL 的疗效和安全性。其结果显示: 总反应率为 74%, 其中 CR 为 44%; 中位 PFS 为 12.40 个月。在利妥昔单抗耐药患者中总反应率为 61.5%, 在滤泡性淋巴瘤患者中总反应率为 77%。中位随访 43.00 个月, 中位持续应答时间和下一个治疗时间间隔分别为 15.40 个月和 37.40 个月。常见的 3~4 级不良事件是淋巴细胞减少(占 45%)、中性粒细胞减少(占 55%)、疲劳(占 23%)、低钠血症(占 9%)。进一步分析在低亲和性 FCGR3A 基因多态性(F/F and F/V)患者中来那度胺可以提高利妥昔单抗的疗效。

2.2.4 T 细胞淋巴瘤 复发难治性 T 细胞淋巴瘤预后较差, 新药的尝试是否能改善预后引起了学者的兴趣, FDA 证实伏立诺他治疗皮肤 T 细胞淋巴瘤有效。有学者报道来那度胺单药治疗复发难治 T 淋巴细胞淋巴瘤的总反应率为 30%。在 2 项单药试验基础上, Hopfinger 等^[25]Ⅰ/Ⅱ期试验观察了来那度胺联合伏立诺他和地塞米松治疗复发难治性外周 T 细胞淋巴瘤的可行性, 共 8 例患者被纳入统计分析, 2 例外周 T 细胞淋巴瘤, 5 例血管免疫母性 T 细胞淋巴瘤, 1 例 ALK 阴性大细胞渐变性淋巴瘤。观察到 1 例 CR, 1 例 PR, 1 例疾病稳定, 4 例疾病进展。总体来说目前来那度胺用于 T 细胞淋巴瘤资料较少, 疗效需进一步观察。

2.3 骨髓增生异常综合征(MDS) 经典的 MDS-002/MDS-003 试验证实了来那度胺在伴有 5q- 的 MDS 患者中有显著的疗效和遗传学缓解。为了评估来那度胺在 MDS(5q-) 患者中的其远期疗效及向白血病转化的风险, Sanchez-Garcia^[26]进行了一项回顾性对比分析研究。结果显示, 接受来那度胺治疗患者 5 年总生存率为 62%, 进展至急性髓系白血病的比例为 31%, 而未接受来那度胺治疗的比例分别为 42%、25%。进一步观察发现, 在治疗后成功脱离输血或细胞遗传学缓解与更长的 OS 相关; 数据表明, 对来那度胺治疗应答可使低危 MDS 伴 5q- 患者临床更加获益且不会增加向急性白血病进展的风险。对于联合用药方案面 Sekeres 等^[27]多中心扩大Ⅱ期试验证实, 联合来那度胺+阿扎胞苷治疗高危骨髓增生异常综合征患者安全可行, 但其临床疗效有待进一步证实。

2.4 白血病 既往研究显示来那度胺单药治疗复发慢性淋巴细胞白血病(CLL)总反应率可达 35%~50%^[28]。对于初诊 CLL, 目前的标准方案为氟达拉滨联合环磷酰胺、利妥昔单抗, 来那度胺作为新药与之联合使用是否提供更高的缓解率并降低毒性尚不明确。为此 Mato 等^[29]进行了一项小剂量氟达拉滨、环磷酰胺、利妥昔单抗联合来那度胺诱导[(FCR-Lite)+len]治疗初诊 CLL 患者的Ⅱ期试验。结果显示, 75% 的可评

价患者达到 CR 或 CRi。中位随访 17.40 个月,1 例疾病进展和 1 例死亡。联合治疗提高了疗效,但本方案还需更多的临床研究证实。有学者探索来那度胺用于急性髓系白血病(AML)缓解后的维持治疗。Wei 等^[30]使用来那度胺联合阿扎胞苷用于 AML 缓解的维持性治疗发现,在第 1 次化疗 CR 患者中位无复发生存期(RFS)为 12.00 个月,OS 为 20.00 个月。第 2 次化疗达 CR 患者中位 RFS 为 11.00 个月,中位 OS 尚未到达。在 24.00 个月内 50% 中危遗传学风险患者无复发。在伴有 FLT3-ITD 和核仁磷酸突变患者中,随访 17.00~39.00 个月后有 1 例复发,所有都仍然存活。来那度胺在 AML 维持治疗中显示出良好疗效可能与有效抑制残留 DNA-甲基转移酶-3a(DNMT3A)有关。

2.5 其他恶性血液系统疾病 目前发现来那度胺治疗其他血液系统恶性疾病(如原发性全身淀粉变性、骨髓发育不良、华氏巨球蛋白症等)也有一定疗效。Kumar 等^[31] II 期临床试验显示来那度胺联合环磷酰胺、小剂量地塞米松治疗轻链淀粉样变性,其总反应率为 60%,其中 40% 达到 VGPR 或者更好的缓解。

3 总结与展望

综上所述,多个临床研究证明来那度胺具有高效的抗肿瘤效应及免疫调节作用,使用中不良反应小,可以与其他免疫抑制剂和(或)抗肿瘤药物联合应用;该药为 MM、淋巴瘤、MDS 及白血病的治疗开辟了新领域,将可能使更多患者受益。

参考文献

- [1] Dregde K, Horsfall R, Robinson SP, et al. Orally administered lenalidomide(CC-5013) is anti-angiogenic in vivo and inhibits endothelial cell migration and Akt phosphorylation in vitro[J]. *Microvasc Res*, 2005, 69(1/2): 56-63.
- [2] 宋丽洁, 封宇飞, 傅得兴, 等. 新型免疫调节药来那度胺的药理及临床研究进展[J]. *中国新药杂志*, 2006, 15(21): 1889-1892.
- [3] Breitkreutz I, Raab MS, Vallet S, et al. Lenalidomide inhibits osteoclastogenesis, survival factors and bone remodeling markers in multiple myeloma [J]. *Leukemia*, 2008, 22(10): 1925-1932.
- [4] Richardson PG, Schlossman RL, Weller E, et al. Immunomodulatory drug CC-5013 overcomes drug resistance and is well tolerated in patients with relapsed multiple myeloma[J]. *Blood*, 2002, 100(9): 3063-3067.
- [5] Maria VM, Miguel TH, Pilar G, et al. Lenalidomide plus Dexamethasone for High-Risk Smoldering Multiple Myeloma[J]. *N Engl J Med*, 2013, 369(5): 438-447.
- [6] Bruno P, Maria VM, Luis ISA. Immune status of high-risk smoldering multiple myeloma patients and its therapeutic modulation under LenDex: a longitudinal analysis [J]. *Blood*, 2016, 127(9): 1151-1162.
- [7] Rajkum SV, Susanna J, Natalie SC, et al. Lenalidomide plus high-dose dexamethasone versus lenalidomide plus low-dose dexamethasone as initial therapy for newly diagnosed multiple myeloma: an open-label randomised controlled trial[J]. *Lancet Oncol*, 2010, 11(11): 29-37.
- [8] Benboubker L, Dimopoulos MA, Dispenzieri A, et al. Lenalidomide and Dexamethasone in Transplant-Ineligible Patients with Myeloma[J]. *N Engl J Med*, 2014, 371(10): 906-917.
- [9] Magarotto V, Bringhen S. Triplet vs doublet lenalidomide-containing regimens for the treatment of elderly patients with newly diagnosed multiple myeloma[J]. *Blood*, 2016, 127(9): 1102-1108.
- [10] Jakubowiak AJ, Dytfield D. A phase 1/2 study of carfilzomib in combination with lenalidomide and low-dose dexamethasone as a frontline treatment for multiple myeloma[J]. *Blood*, 2012, 120(9): 1801-1809.
- [11] Baz RC, Shain KH, Hussein MA, et al. Phase II study of pegylated liposomal doxorubicin, low-dose dexamethasone, and lenalidomide in patients with newly diagnosed multiple myeloma[J]. *Am J Hematol*, 2014, 89(1): 62-67.
- [12] Shah JJ, Feng L. Siltuximab (CNTO 328) with lenalidomide, bortezomib and dexamethasone in newly-diagnosed, previously untreated multiple myeloma: an open-label phase I trial[J]. *Blood Cancer J*, 2016, 6(2): e396.
- [13] Jian H, Xin D, Jie J, et al. A multicenter, open-label, phase 2 study of lenalidomide plus low-dose dexamethasone in Chinese patients with relapsed/refractory multiple myeloma: the MM-21 trial[J]. *J Hematol Oncol*, 2013, 6(1): 41.
- [14] Tsutomu K, Junya K. Impact of early use of lenalidomide and low? Dose dexamethasone on clinical outcomes in patients with relapsed/refractory multiple Myeloma[J]. *Int J Hematol*, 2015, 101(1): 37-45.
- [15] Wang M, Martin T. Phase 2 dose-expansion study (PX-171-006) of carfilzomib, lenalidomide, and low-dose dexamethasone in relapsed or progressive multiple myeloma [J]. *Blood*, 2013, 122(18): 3122-3128.
- [16] Lentzsch S, O'Sullivan A. Combination of bendamustine, lenalidomide, and dexamethasone (BLD) in patients with relapsed or refractory multiple myeloma is feasible and highly effective: results of phase 1/2 open-label, dose escalation study[J]. *Blood*, 2012, 119(20): 4608-4613.
- [17] Richardson PG, Xie W. A phase 2 trial of lenalidomide, bortezomib, and dexamethasone in patients with relapsed and relapsed/refractory myeloma [J]. *Blood*, 2014, 123(10): 1461-1469.
- [18] Attal M, Lauwers-Cances V. Lenalidomide maintenance after stem-cell transplantation for multiple myeloma[J]. *N Engl J Med*, 2012, 366(19): 1782-1791.
- [19] Palumbo A, Cavallo F. Autologous transplantation and maintenance therapy in multiple myeloma[J]. *N Engl J Med*, 2014, 371(10): 895-905.

[20] Goy A, Kalayoglu BS. Longer-term follow-up and outcome by tumour cell proliferation rate(Ki-67)in patients with relapsed/refractory mantle cell lymphoma treated with lenalidomide on MCL-001 (EMERGE) pivotal trial [J]. Br J Haematol, 2015, 170(4):496-503.

[21] Ruan J, Martin P. Lenalidomide plus Rituximab as Initial Treatment for Mantle-Cell Lymphoma[J]. N Engl J Med, 2015, 373(19):1835-1844.

[22] Vitolo U, Chiappella A. Lenalidomide plus R-CHOP21 in elderly patients with untreated diffuse large B-cell lymphoma: results of the REAL07 open-label, multicentre, phase 2 trial[J]. Lancet Oncol, 2014, 15(7):730-737.

[23] Feldman T, Mato AR, Chow KF. Addition of lenalidomide to rituximab, ifosfamide, carboplatin, etoposide (RICER) in first-relapse/primary refractory diffuse large B-cell lymphoma[J]. Br J Haematol, 2014, 166(1):77-83.

[24] Tuscano JM, Dutia M. Lenalidomide plus rituximab can produce durable clinical responses in patients with relapsed or refractory, indolent non-Hodgkin lymphoma [J]. Br J Haematol, 2014, 165(3):375-381.

[25] Hopfinger G, Nosslinger T. Lenalidomide in combination with vorinostat and dexamethasone for the treatment of relapsed/refractory peripheral T cell lymphoma (PTCL): report of a phase I / II trial[J]. Ann Hematol, 2014, 93(3):459-462.

[26] Sanchez-Garcia J, Canizo DC. Multivariate time-dependent

comparison of the impact of lenalidomide in lower-risk myelodysplastic syndromes with chromosome 5q deletion [J]. Br J Haematol, 2014, 166(2):189-201.

[27] Sekeres MA, Tiu RV. Phase 2 study of the lenalidomide and azacitidine combination in patients with higher-risk myelodysplastic syndromes [J]. Blood, 2012, 120(25):4945-4951.

[28] Ferrajoli A, Lee BN, Schlette FA, et al. Lenalidomide induces complete and partial remissions in patients with relapsed and refractory chronic lymphocytic leukemia[J]. Blood, 2008, 111(11):5291-5297.

[29] Mato AR, Foon KA. Reduced-dose fludarabine, cyclophosphamide, and rituximab (FCR-Lite) plus lenalidomide, followed by lenalidomide consolidation/maintenance, in previously untreated chronic lymphocytic leukemia[J]. Am J Hematol, 2015, 90(6):487-492.

[30] Wei A, Tan P, Perruzza S. Maintenance lenalidomide in combination with 5-azacitidine as post-remission therapy for acute myeloid leukaemia[J]. Br J Haematol, 2015, 169(2):199-210.

[31] Kumar SK, Hayman SR. Lenalidomide, cyclophosphamide, and dexamethasone (CRd) for light-chain amyloidosis: long-term results from a phase 2 trial[J]. Blood, 2012, 119(21):4860-4867.

(收稿日期:2016-12-15 修回日期:2017-01-22)

(上接第 1137 页)

在一定的局限性,仍亟待后续多中心临床试验加以验证。

参考文献

[1] 杨旭,雷科. 98 例真菌球型鼻窦炎的临床特点和鼻声反射分析[J]. 临床耳鼻咽喉头颈外科杂志, 2011, 25(17):783-785.

[2] 徐晖,刘鹏. 真菌球型鼻窦炎的进展[J]. 医学综述, 2014, 20(13):2414-2416.

[3] 李长青,王萱,张景华,等. 内镜经鼻手术治疗老年真菌球型鼻窦炎[J]. 中国耳鼻咽喉头颈外科, 2014, 21(5):259-261.

[4] Jervis-Bardy J, Wormald PJ. Microbiological outcomes following mupirocin nasal washes for symptomatic, Staphylococcus aureus-positive chronic rhinosinusitis following endoscopic sinus surgery[J]. Int Forum Allergy Rhinol, 2012, 2(2):111-115.

[5] 卢宣桦. 鼻内镜治疗非侵袭性真菌性鼻窦炎 32 例的体会[J]. 中国医学创新, 2012, 9(2):106-107.

[6] 邹胜琴,樊建刚. 非侵袭性真菌性鼻窦炎鼻内镜手术及围手术期治疗[J]. 华西医学, 2012(7):1022-1024.

[7] Durbec M, Bienvenu AL, Picot S, et al. Maxillary sinus fungal infection by Acremonium[J]. Eur Ann Otorhinolaryngol Head Neck Dis, 2011, 128(1):41-43.

[8] Permi HS, Sunil KY, Karnaker VK, et al. A rare case of

fungal maxillary sinusitis due to paecilomyces lilacinus in an immunocompetent host, presenting as a subcutaneous swelling[J]. J Lab Physicians, 2011, 3(1):46-48.

[9] Thompson IG, Patterson TF. Fungal disease of the nose and paranasal sinuses [J]. J Allergy Clin Immunol, 2012, 129(2):321-326.

[10] 王向东,王成硕,余文煜,等. 侵袭性真菌性鼻及鼻窦炎的诊治和预防[J]. 中国耳鼻咽喉头颈外科, 2013, 20(4):174-178.

[11] 林琤,范静平,林顺涨,等. 真菌性鼻-鼻窦炎研究进展[J]. 中国真菌学杂志, 2011, 6(4):236-240.

[12] 张鲁平,尤易文. 鼻内镜手术治疗上颌窦真菌球性鼻窦炎 67 例临床观察[J]. 南通大学学报(医学版), 2010, 30(5):346-347.

[13] 程良军,明昊. 真菌球型上颌窦炎病原菌分析[J]. 中国基层医药, 2011, 18(2):207-208.

[14] 张小安. 氟康唑联合善邦通鼻腔洗剂在非侵袭性真菌性上颌窦手术后的应用[J]. 中国现代药物应用, 2012, 6(5):71-72.

[15] 马晓峰,陈冬,柴丽. 氟康唑氯化钠注射液局部冲洗在非侵袭性真菌性鼻窦炎治疗中的作用[J]. 实用医学杂志, 2014, 30(14):2351-2352.

(收稿日期:2016-12-27 修回日期:2017-01-18)