淋巴细胞是免疫细胞,可检测治疗 AIDS 的疗效,判断患者免疫状态,HAART 虽无法清除病毒,但可抑制 HIV 复制、控制病毒量,降低患者病死率^[5]。

本研究结果显示,3 组患者治疗后 CD4⁺T 淋巴细胞水平增加($P < 0.05$),说明 3 种治疗方案均有利于患者免疫系统恢复;治疗前、治疗 1 个月时,3 组患者 CD4⁺T 淋巴细胞数差异无统计学意义($P > 0.05$);抗病毒治疗开始后 CD4⁺T 淋巴细胞水平持续升高,治疗 12 个月时 CD4⁺T 淋巴细胞水平达到最高,说明治疗 6 个月后疗效显著;治疗 6、12 个月后,3 组患者 CD4⁺T 淋巴细胞数差异有统计学意义($P < 0.05$),A 组明显高于 B、C 两组($P < 0.05$),说明 A 组患者给予的拉米夫定+齐多夫定+奈韦拉平方案疗效最明显。本研究结果显示,3 组患者治疗 12 个月内无患者死亡,A 组患者胃肠不适、瘙痒发生率明显低于 B、C 两组,差异有统计学意义($P < 0.05$);A 组患者肝功能异常、血糖偏高、血液毒性的发生率均低于 B、C 两组,但差异无统计学意义($P > 0.05$)。长期采用抗病毒药物治疗会引起各种不良反应的发生^[6]。拉米夫定为核苷类抗病毒药物,可有效抑制病毒复制,生成活性拉米夫定三磷酸盐,抑制 HIV 聚合酶,阻断病毒 DNA 合成,但不影响患者细胞 DNA 含量,其常见不良反应为恶心、胃肠不适^[7];齐多夫定在体内可转为三磷酸齐多夫定,抑制 HIV 逆转录酶,导致 HIV 链合成终止,阻止 HIV 复制,不影响人体细胞增殖,但会引起血液毒性反应;奈韦拉平可进行 HIV 反转录连接,催化 DNA 聚合酶活性,不良反应为瘙痒、肝功异常、肠胃不适。研究结果表明拉米夫定+齐多夫定+奈韦拉平对 AIDS 患者造成的不良反应

最少^[8]。

综上所述,3 种抗病毒治疗方案均可提高 AIDS 患者 CD4⁺T 淋巴细胞水平,其中拉米夫定+齐多夫定+奈韦拉平方案疗效最明显,患者的不良反应最少。

参考文献

- [1] 王慧群,张利漫,张利君. 个案管理模式对青年学生 HIV/AIDS 患者抗病毒治疗依从性和生存质量的影响研究[J]. 护士进修杂志,2019,34(15):1389-1392.
- [2] 徐园园,朱正平,吴苏姝,等. 2004—2016 年南京市男男性行为者中首次接受抗病毒治疗的 HIV/AIDS 病人生存分析[J]. 中国艾滋病性病,2018,24(7):697-701.
- [3] 沈银忠.《中国艾滋病诊疗指南(2018 版)》解读[J]. 传染病信息,2019,32(1):16-20.
- [4] 张燕,廖清华,石向东,等. 深圳市 2017 年新发现 HIV/AIDS 病例首次 CD4⁺T 淋巴细胞检测结果[J]. 中国艾滋病性病,2019,25(5):499-508.
- [5] 何惠达,李玉枝,何瑞英,等. 高效抗逆转录病毒治疗对 HIV 感染者外周血病毒储存库的影响[J]. 国际流行病学传染病学杂志,2018,45(1):4-8.
- [6] 曹丕,吴建军,苏斌,等. 艾滋病患者更换二线抗病毒药物的治疗效果[J]. 中国热带医学,2018,18(4):387-390.
- [7] 沈琳,侯玉丽,王文静,等. HIV/AIDS 患者骨髓抑制与 CD4⁺T 细胞计数及 HIV 病毒载量相关性分析[J]. 中国热带医学,2019,19(7):630-633.
- [8] 冯玉婷,马岳绒,廖正发,等. 海南省 2014—2016 年 HIV-1 耐药基因型检测结果分析[J]. 中国艾滋病性病,2019,25(4):331-333.

(收稿日期:2020-05-21 修回日期:2020-09-19)

• 临床探讨 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2021.02.026

双克隆型多发性骨髓瘤 4 例临床及实验室综合分析

白志瑶¹,戴宏斌¹,尹春琼¹,包艳¹,张葵²,顾小慧²

云南省曲靖市第二人民医院:1. 检验科;2. 血液科,云南曲靖 655000

摘要:目的 探讨双克隆型多发性骨髓瘤(MM)的临床表现及实验室特征,以提高双克隆型 MM 的检出率。**方法** 选取 2016 年 5 月至 2019 年 12 月该院确诊的 4 例双克隆型 MM 患者为研究对象,收集其临床及实验室资料,并进行分析。**结果** 4 例双克隆型 MM 患者中,免疫固定电泳 IgAλ+λ 1 例,IgGλ+λ 2 例,IgGλ+κ 1 例,确诊 MM 后结合临床及实验室相关检查指标进行 Durie Salmon 分期,Ⅲ期 A 组 3 例,Ⅲ期 B 组 1 例;ISS 和 R-ISS 分期Ⅱ期 1 例,Ⅲ期 3 例。**结论** 双克隆型 MM 较为罕见,临床症状、实验室检查指标均复杂多样,容易漏诊和误诊。因此,对双克隆型 MM 诊断时,应进行全面的实验室检查综合分析,能够提高双克隆型 MM 的诊断率,为临床提供可靠依据。

关键词:双克隆型多发性骨髓瘤; 蛋白电泳; 免疫固定电泳

中图分类号:R552

文献标志码:A

文章编号:1672-9455(2021)02-0234-04

多发性骨髓瘤(MM)是一种终末分化的浆细胞恶性克隆性疾病,因骨髓克隆性浆细胞浸润及外周血中

出现单克隆免疫球蛋白(M 蛋白)或轻链而导致相关器官或组织损伤^[1]。MM 约占血液系统恶性肿瘤的

10%，占恶性肿瘤的 1%~2%，欧美国家发病率为 2/10 万~5/10 万，我国发病率约为 1/10 万^[2]。发病人群以中、老年居多^[3]。根据其浆细胞分泌的免疫球蛋白类型，MM 可分为 IgG、IgA、IgD、IgE、IgM、轻链型、不分泌型及双克隆型，其中 IgG、IgA 和轻链型占比较高，患病率分别为 52%、21%、16%，几乎占有 MM 的 90%，而 IgD、IgE、IgM 和双克隆型 <10%，约 3% 的 MM 为不分泌型^[4-5]。双克隆型 MM 在临床中较为罕见，本院 2016 年 5 月至 2019 年 12 月共诊断双克隆型 MM 患者 4 例，现将诊治过程报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 4 例双克隆型 MM 患者均来自本院 2016 年 5 月至 2019 年 12 月收治的住院患者，其中男 1 例、女 3 例，年龄 39~68 岁、中位年龄 51 岁，所有病例均符合双克隆型 MM 诊断标准^[6]。

1.2 方法

1.2.1 骨髓及血液标本采集 骨髓：首先对患者进行常规局部麻醉、消毒及铺巾等，然后对髂后上棘进行穿刺，一次性抽取 0.2 mL 骨髓液涂片并染色，选取染色良好的 200 个有核细胞进行观察，计算浆细胞的比例。血液标本：采集患者清晨空腹静脉血 2 mL 分装于 2 个 EDTA-K₂ 抗凝管，第 1 管用于血液细胞分析，第 2 管用于流式细胞免疫分型分析，另外再留取空腹静脉血 5 mL 于促凝管，37℃ 静置 2 h 后 2 000 r/min 离心 10 min，吸取上层血清用于免疫球蛋白定量、蛋白电泳及免疫固定电泳检查。

1.2.2 骨髓涂片检查 原始、幼稚浆细胞形态学及比例使用 Olympus BX53 显微镜及图文报告系统进行检查。

1.2.3 血液细胞分析 采用日本 SYSMEX-XT4000I、SYSMEX-XN9000 血细胞分析仪及配套试剂进行血液细胞分析。

1.2.4 生化检测 采用日本 HITACHI 7600-110 全自动生化分析仪检测总蛋白(TP)、清蛋白(ALB)，试剂购自中生北控生物科技有限公司。各指标参考范围如下：TP, 57~83 g/L；ALB, 35.5~55.0 g/L；球蛋白(GLB), 20~40 g/L；尿素氮(BUN), 2.5~7.9 mmol/L；血肌酐(CREA), 10~105 μmol/L；CA, 2.0~2.9 mmol/L；胱抑素 C(CYS-C), 0.50~1.45 mg/L；血红蛋白(HB)，女性为 115~150 g/L，男性为 130~175 g/L。

1.2.5 免疫球蛋白定量 采用德国 SIEMENS BN II 特定蛋白仪及配套试剂进行免疫球蛋白、血、尿 κ 轻链及 λ 轻链定量检测。各指标参考区间如下：IgG, 7.5~15.6 g/L；IgA, 0.80~4.53 g/L；IgM, 0.46~3.04 g/L；总 κ 轻链, 6.09~13.50 g/L；总 λ 轻链, 3.13~7.23 g/L；κ/λ 比值, 0.26~1.65。

1.2.6 蛋白电泳 采用法国 Sebia-Hydrays 2 全自动电泳分析仪及配套试剂进行血清蛋白电泳和血清

免疫固定电泳检测，根据检测结果进行免疫球蛋白分型。

1.2.7 流式细胞免疫分型 采用美国 BD 公司 BD FACS Canto II 三激光八色通道进行骨髓流式细胞免疫分型，3 例患者进行了免疫分型，采用的单抗包括 CD38、CD138、CD19、CD56、CD20、CD7、CD10、CD33、CD34、CD13、CD117、CD27、CD28、c/μκ、c/μλ。

1.2.8 骨髓活检 采用骨髓活检针取材约 1.5 cm，10% 甲醇溶液固定送检。

1.2.9 染色体核型分析及荧光原位杂交(FISH)检查 3 例患者进行了 G 显带核型分析及 FISH 检查。其中 FISH 采用的探针包括 1q21 扩增，RB1 缺失、13q14.3 缺失、IgH 重组、P53 缺失，IgH 重组阳性者进行 t(11;14)、t(4;14)、t(14;16) 检查。1q21、13q14、P53、14q32、t(11;14)、t(4;14)、t(14;16) 探针均购自美国 Vysis 公司。

2 结果

2.1 临床检查结果 4 例患者通过免疫固定电泳检测出 IgAλ+λ 1 例，IgGλ+λ 2 例，IgGλ+κ 1 例；Durie Salmon(DS)分期，Ⅲ期 A 组 3 例，Ⅲ期 B 组 1 例；ISS 和 R-ISS 分期Ⅱ期 1 例，Ⅲ期 3 例。患者临床资料见表 1。

2.2 临床表现 主要症状为双侧腰部酸痛不适 1 例、腰痛 3 个月 1 例，双侧肋下疼痛 1 年 1 例，纳差、疲乏无力伴脾大 1 例。

2.3 MRI 或 X 线检查 颅骨、颈椎、胸椎、腰椎多发骨质溶骨性改变 1 例，腰椎 L3/L4、L4/L5、L5/S1 椎间盘变性，膨出、突出，腰椎骨质增生伴多肋骨骨质溶骨性改变 1 例，颌骨、顶骨多发类圆形骨质破坏，骨盆、腰椎退行性改变 1 例，腰椎骨质增生，椎体异常信号影，腰 1、3、4 椎体压缩性骨折 1 例。

2.4 实验室检查 所有患者经蛋白电泳及免疫固定电泳确诊并分型。4 例患者中 1 例为轻度正细胞正色素性贫血，3 例为中度正细胞正色素性贫血；病例 1 和病例 3 进行了红细胞沉降率检查，分别为 108、119 mm/h；BUN、CREA、CYS-C 增高 3 例，正常 1 例；尿蛋白、本周氏蛋白均阳性 2 例，尿蛋白、本周氏蛋白均阴性 1 例，尿蛋白阴性、本周氏蛋白阳性 1 例；免疫球蛋白定量：IgG 增高 2 例，IgA 增高 1 例，IgG、IgA、IgM 均减低 1 例，κ 轻链减低 3 例，λ 轻链增高 2 例，4 例 κ/λ 异常；血钙增高 2 例；骨髓涂片检查，骨髓瘤细胞占 0.104%~0.800%，中位骨髓瘤细胞占 0.458%，4 例均为单一形态细胞，从形态上无法区分两种细胞；蛋白电泳 M 蛋白含量 3.5%~36.6%，中位 M 蛋白含量 24.6%；3 例患者进行了流式细胞免疫分型，检出 30.91%~68.1% 表型恶性单克隆浆细胞，其免疫表型为 CD38++，CD138++，CD19-，CD56+，细胞质 c-κappa+，部分细胞弱表达 CD117，细胞质 c-Lambda-，提示为异常，1 例因有治疗史，流

式细胞免疫分型未见异常;2 例进行了骨髓活检,1 例镜下见造血组织 90% 被异常浆细胞浸润。免疫组化:CD38、CD138、MUM-1、kappa 弥漫阳性,Lambda 阴性;CD20 部分阳性,结论为浆细胞瘤累及骨髓(瘤细胞约占 70%)。1 例骨髓有核细胞增生活跃(造血容量约 50%),浆细胞呈片状分布,可见双核及多核浆细胞,部分可见 1 个清晰大核仁,免疫组化:CD38 片状阳性、CD138 片状阳性、kappa 散在少量阳性、Lambda

片状阳性、CD20 散在少量阳性、CD117 散在少量阳性、CD56 片状阳性。分析结论为符合浆细胞骨髓瘤(瘤细胞约占 70%);3 例进行了染色体核型分析及 FISH 检查,病例 1 为 47,XY,-1,add,(1),(P34),?,add,(3),(q11),+7,-11,add,(12),(q24),add,(14),(q32),add,(14),(q32),+2mar,inc[cp3]/46XY[11]复杂核型染色体,病例 2 为 TP53 基因缺失,病例 4 为 46XX。

表 1 4 例患者免疫固定电泳及实验室检测结果

病例	分型	性别	年龄(岁)	IgG(g/L)	IgA(g/L)	IgM(g/L)	κ(g/L)	λ(g/L)	κ/λ
1	IgAλ+λ	男	39	14.10	8.02	0.32	14.20	8.75	1.62
2	IgGλ+λ	女	46	36.06	1.04	0.10	3.15	7.14	0.44
3	IgGλ+λ	女	65	32.54	1.04	0.85	1.26	9.80	0.12
4	IgGλ+κ	女	68	4.38	0.26	0.17	2.49	0.74	3.36

病例	TP(g/L)	ALB(g/L)	GLB(g/L)	BUN (mmol/L)	CREA (mmol/L)	CA (mmol/L)	CYS-C (mg/L)	HB (g/L)	M 蛋白 (%)
1	52.5	20.2	32.3	8.30	103.0	3.9	2.2	82	34.3
2	85.4	28.2	57.2	11.1	289.8	2.2	2.4	113	36.6
3	66.0	26.9	35.1	4.6	41.0	1.7	1.6	88	12.6
4	64.7	35.5	32.2	11.0	232.0	3.2	2.2	66	3.5

2.5 治疗及疗效 病例 1 确诊分型 IgAλ+λ 双克隆型 MM Ⅲ期 A 组伴复杂核型染色体后转上级医院治疗,失访;病例 2 经 BTD(硼替佐米针 2.0 mg,皮下注射,第 1、8、15、22 天应用;沙利度胺 100 mg,口服,每晚服用;地塞米松 20 mg,静脉滴注,第 1~2 天,第 8~9 天,第 15~16 天,第 22~23 天应用)方案化疗,治疗期间患者病情平稳,一般情况较好,2019 年 7 月 15 日再次进行血清蛋白电泳显示,M 蛋白消失,但肾功能检测仍显示肾衰竭,尿液本周氏蛋白定性检测阴性,本周氏蛋白电泳检测未见明显异常,目前生存期已达 14 个月,远期治疗效果还在进一步随访中;病例 3 于 2017 年 8 月 19 日给予 TAD 联合沙利度胺方案(沙利度胺 50 mg,口服,每日 3 次,第 1~28 天应用;地塞米松 40 mg,静脉滴注,第 1~4 天应用;多柔比星 20 mg,第 1、2 天应用;10 mg,第 3、4 天应用),第 3 个化疗后呈现进展后改为 BTD 方案化疗,无进展生存期已达 32 个月,目前还在进一步随访中;病例 4 因年龄较大,家属放弃治疗。

3 讨论

MM 以大量分泌单克隆免疫球蛋白为其临床特征,双克隆免疫球蛋白是指在免疫固定电泳上出现两个不同的异常免疫球蛋白条带,这可能是来源于同一个 B 细胞克隆,之后由于抗原选择分裂成为 2 个克隆^[7],也有可能最初发生肿瘤转化时就产生了 2 个克隆^[8],而双克隆 MM 是指后者,即 2 个肿瘤克隆。本研究 4 例患者未能进行浆细胞胞质免疫荧光标记

等检查,未能证实两组 M 蛋白成分是否来源于同一株恶变浆细胞。在此,因无法证实是否是 2 个肿瘤克隆,因而统一命名为双克隆免疫球蛋白 MM^[9]。

本研究 4 例双克隆型 MM 患者均以单重链和单轻链形式出现,其中 IgAλ+λ 1 例,IgGλ+λ 2 例,IgGλ+κ 1 例,轻链以 λ 型多见,该结果与杨强等^[9]报道的 6 例双克隆型 MM 患者中有 5 例为 IgG-IgA 型不同,与王慧娟等^[10]报道的 5 例双克隆型 MM 患者中 3 例为 IgG-IgA、2 例为 IgG-IgM 不同,与 KYLE 等^[11]报道的 57 例双克隆型 MM 患者的常见类型为 IgG-IgA(53%),IgG-IgM(26%),轻链型以 κ 型多见不同。由此可见,双克隆型 MM 以何种型别、何种组合多见,暂无定论,这可能与该类型发病率低,国内相关研究报道较少,多以个案为主有关。

本研究 4 例双克隆型 MM 患者中,首诊入住骨科 1 例、入住肾内科 1 例、入住消化内科 1 例,入住血液科 1 例,与作者曾经统计分析的 28 例 IgG、IgA、IgM 型 MM 及 18 例轻链型 MM 相同,首诊临床症状复杂多样、入院科室较多、接诊医生多,是造成该类患者未得到及时正确诊断和治疗的主要原因。

本研究对 4 例双克隆型 MM 患者生化检测结果进行分析发现,其中 1 例 TP、GLB、IgG 均增高,是 MM 患者中具有典型特征的病例,通常不易漏诊和误诊;2 例在入院检查中,TP、GLB 正常,免疫球蛋白定量检测发现 IgA 增高 1 例,IgG 增高 1 例,此种类型 MM 在临床中易漏诊,需要实验室与临床密切配合加

做蛋白电泳及免疫固定电泳确诊并分型;另外 1 例 TP、GLB 正常, IgG、IgA、IgM、总 κ 轻链、总 λ 轻链均降低,是临床及实验室最容易漏诊和误诊的 MM 类型。由此可见 MM 的临床表现及实验室检查结果具有多样性和复杂性,加之此类患者早期临床症状改变不明显,后期可因发热、腰腿痛、肾衰竭等容易被误诊而延误病情,临床上 MM 的误诊率高达 50%^[12],因此许多 MM 患者错过了最佳治疗时机,在临床诊治中应高度重视。近年来,随着对 MM 研究的深入和新化疗药物的使用,MM 患者的生存期明显延长,但目前仍然难以治愈^[13]。

双克隆型 MM 在诊断时,首先应经免疫固定电泳证实确实存在两组不同的 M 蛋白成分,即可确定为双克隆型,然后再经过免疫球蛋白定量、骨髓涂片、X 线等检查是否符合 MM 的诊断^[10]。本研究 4 例患者均检出 M 蛋白,其比例为 3.5%~36.6%,免疫固定电泳均显示两组不同的 M 蛋白,由此可见肿瘤性浆细胞分泌免疫球蛋白的能力存在很大差异。尿本周氏蛋白是骨髓瘤细胞过度合成、分泌的一种 M 蛋白,由肾小球滤过、产生,是 MM 的标记蛋白,在疾病初期,少量的 M 蛋白在肾小管中被分解、代谢,故尿蛋白检测会显示阴性^[14]。本研究 4 例患者中尿蛋白、本周氏蛋白均阳性 2 例,尿蛋白、本周氏蛋白均阴性 1 例,尿蛋白阴性、本周氏蛋白阳性 1 例,而所有病例尿液本周氏蛋白电泳均检出 M 蛋白,说明对 MM 患者同时进行血液、尿液本周氏蛋白测定、尿液本周氏蛋白电泳检测,有助于提高 MM 的诊断。

双克隆型 MM 由于较为罕见,其治疗策略与其他类型 MM 相同,目前在疗效评价方面尚无统一意见,也无大样本的预后因素分析。随着对 MM 的生物学机制的深入研究以及在临床实践中引入了几种新型化疗药物^[15],如免疫调节剂(沙利度胺、来那度胺)、蛋白酶体抑制剂(硼替佐米)等,其中免疫调节剂具有肿瘤杀伤和免疫调节双重作用,蛋白酶体抑制剂增加肿瘤坏死因子(TNF)相关的凋亡诱导配体受体 DR4 和 DR5 的表达^[16-17],MM 的治疗效果已得到显著提高。研究表明,在新型化疗药物基础上联合自体造血干细胞移植,可使 MM 预后得到明显改善^[18]。双克隆型 MM 的治疗效果是否也会随着新药的应用而得以提高,还有待于进一步的临床观察。

参考文献

[1] BLADE J, KYLE R A. Nonsecretory myeloma, immunoglobulin D myeloma, and plasma cell leukemia[J]. Hematol Oncol Clin North Am, 1999, 13(6): 1259-1272.
[2] REISENBUECKLER C. Multiple Myeloma and diagnostic imaging[J]. Radio Techno, 2014, 85(4): 391-410.

[3] SIEGEL R, NAISHADHAM D, JEMAL A. Cancer statistics for Hispanics/Latinos[J]. CA Cancer J Clin, 2012, 62(5): 2983-2989.
[4] KYLE R A, GERTZ M A, WITZIG T E, et al. Review of 1 027 patients with newly diagnosed Multiple Myeloma[J]. Mayo Clin Proc, 2003, 78(1): 21-33.
[5] 中国医师协会血液科医师分会, 中华医学会血液学分会, 中国多发性骨髓瘤工作组. 中国多发性骨髓瘤诊治指南(2013 修订)[J]. 中华内科杂志, 2013, 52(9): 791-795.
[6] 沈悌, 赵永强, 周道斌, 等. 血液病诊断及疗效标准[M]. 4 版. 北京: 科学出版社, 2018: 290-293.
[7] TAWFIK N M, EI D M, NASR A S. Monoclonal gammopathy among patients with chronic hepatitis C virus infection[J]. Am J Med Sci, 2013, 345(5): 366-368.
[8] BRITO-ZERON P, RETAMOZO S, GANDIA M, et al. Monoclonal gammopathy related to Sjogren syndrome: a key marker of disease prognosis and outcomes[J]. J Autoimmun, 2012, 39(1/2): 43-48.
[9] 杨强, 候健, 陈文明, 等. 双克隆免疫球蛋白多发性骨髓瘤六例报告并文献复习[J]. 中华血液学杂志, 2016, 37(7): 614-616.
[10] 王慧娟, 李燕彬, 胡影, 等. 双克隆型多发性骨髓瘤五例[J]. 白血病·淋巴瘤, 2010, 19(12): 748-749.
[11] KYLE R A, ROBINSON R A, KATZMANN J A. The clinical aspects of biclonal gammopathies, Review of 57 cases[J]. Am J Med, 1981, 71(6): 999-1008.
[12] 陈云峰, 葛亮, 沈建江, 等. 免疫固定电泳及免疫球蛋白定量在多发性骨髓瘤诊断和分型中的应用[J]. 中国实验诊断学, 2016, 20(11): 1881-1883.
[13] 李翰卿, 翟勇平. 流式细胞术检测多发性骨髓瘤免疫表型的残留白血病灶的研究进展[J]. 中国实验血液学杂志, 2015, 23(1): 241-245.
[14] DIMOPOULOS M A, TERPOS E. Advances in the treatment of multiple myeloma[J]. Eur J Cancer, 2011, 47 (Suppl 3): S306-S308.
[15] GERECKE C, FUHRMANN S, STRIFLER S, et al. The Diagnosis and Treatment of Multiple Myeloma[J]. Dtsch Arztebl Int, 2016, 113(27/28): 470-476.
[16] REIS B, VEHLLOW D, RUST T, et al. Thermoresponsive Catechol Based-Polyelectrolyte Complex Coatings for Controlled Release of Bortezomib[J]. Int J Mol Sci, 2019, 20(23): 6081.
[17] JOHNSON T R, STONE K, NIKRAD M, et al. The proteasome inhibitor PS 341 overcomes TRAIL resistance in bax and caspase 9-negative or Bel-xL overexpressing cells[J]. Oncogene, 2003, 22(32): 4953-4963.
[18] MORRIS C, DRAKE M, APPERLEY J, et al. Efficacy and outcome of autologous transplantation in rare myelomas[J]. Haematologica, 2010, 95(12): 2126-2133.