

• 论 著 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2023.17.002

## sBCMA、MCL-1 与初治多发性骨髓瘤患者以硼替佐米为基础的化疗方案疗效的关系\*

蔺旭红, 吴雯<sup>△</sup>

陕西省西安市中心医院血液科, 陕西西安 710003

**摘要:**目的 探讨初治多发性骨髓瘤(MM)患者血清 B 细胞成熟抗原(sBCMA)、髓样细胞白血病蛋白-1(MCL-1)与以硼替佐米为基础化疗方案疗效的关系。方法 选取该院 2019 年 1 月至 2022 年 1 月收治的 83 例初治 MM 患者作为研究对象。所有患者给予以硼替佐米为基础的化疗方案,按照疗效将其分为有效组及无效组。对比两组 sBCMA 及 MCL-1 水平及各项临床资料。采用多因素 Logistic 回归分析初治 MM 患者以硼替佐米为基础的化疗方案无效的影响因素,采用受试者工作特征(ROC)曲线分析 sBCMA 及 MCL-1 预测初治 MM 患者以硼替佐米为基础的化疗方案治疗无效的效能。**结果** 有效 60 例,无效组 23 例。有效组 sBCMA 及 MCL-1 水平低于无效组,差异均有统计学意义( $P < 0.05$ );有效组国际分期系统(ISS)分期 III 期比例[33.33% (20/60)]低于无效组[78.26% (18/23)],差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。多因素 Logistic 回归分析发现,sBCMA 及 MCL-1 水平升高、ISS 分期 III 期均是初治 MM 患者以硼替佐米为基础的化疗方案治疗无效的危险因素( $P < 0.05$ )。sBCMA 及 MCL-1 单独预测初治 MM 患者以硼替佐米为基础的化疗方案治疗无效的曲线下面积(AUC)分别为 0.751(95%CI:0.711~0.820)、0.766(95%CI:0.709~0.835),2 项指标联合检测的 AUC 为 0.895(95%CI:0.811~0.978)。**结论** 初治 MM 患者 sBCMA、MCL-1 水平及 ISS 分期与以硼替佐米为基础的化疗方案疗效有关,可能成为预测初治 MM 患者对以硼替佐米为基础化疗方案疗效的辅助指标,且 2 项指标联合预测效能更高。

**关键词:**多发性骨髓瘤; B 细胞成熟抗原; 髓样细胞白血病蛋白-1; 硼替佐米

中图分类号:R733.3

文献标志码:A

文章编号:1672-9455(2023)17-2469-04

**Relationship between sBCMA, MCL-1 and the efficacy of bortezomib based chemotherapy regimen of patients with newly treated multiple myeloma\***LIN Xuhong, WU Wen<sup>△</sup>

Department of Hematology, Xi'an Central Hospital, Xi'an, Shaanxi 710003, China

**Abstract: Objective** To investigate the relationship between serum B-cell maturation antigen (sBCMA), myeloid cell leukemia protein-1 (MCL-1) and the efficacy of bortezomib based chemotherapy regimen of patients with newly treated multiple myeloma (MM). **Methods** A total of 83 patients with newly treated MM admitted to this hospital from January 2019 to January 2022 were selected as research objects. All patients were treated with bortezomib based chemotherapy regimen and divided into effective group and ineffective group according to the efficacy. The sBCMA and MCL-1 levels and various clinical data were compared between the two groups. Multivariate Logistic regression analysis was used to analyze the influencing factors for ineffective bortezomib based chemotherapy regimen of patients with newly treated MM. Receiver operating characteristic (ROC) curve was used to analyze the efficacy of sBCMA and MCL-1 to predict bortezomib based chemotherapy in patients with newly treated MM. **Results** There were 60 cases in the effective group and 23 cases in the ineffective group. The sBCMA and MCL-1 levels of the effective group were lower than those of the ineffective group, and the differences were statistically significant ( $P < 0.05$ ). The proportion of patients with international staging system (ISS) staging III of the effective group was 33.33% (20/60), which was lower than 78.26% (18/23) of the ineffective group, and the difference was statistically significant ( $P < 0.05$ ). Through multivariate Logistic regression analysis found that the elevated sBCMA, MCL-1 levels and ISS staging III were risk factors for ineffective bortezomib based chemotherapy regimen of patients with newly treated MM ( $P < 0.05$ ). The area under the curve (AUC) of sBCMA and MCL-1 for predicting the response

\* 基金项目:陕西省 2021 年科技计划青年项目(2021QJ-715)。

作者简介:蔺旭红,女,主管技师,主要从事血液系统疾病方向研究。 <sup>△</sup> 通信作者, E-mail: wuwen413@126.com。网络首发 [http://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1167.R.20230807.1818.007.html\(2023-08-08\)](http://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1167.R.20230807.1818.007.html(2023-08-08))

to bortezomib based chemotherapy regimen in newly treated MM patients was 0.751 (95%CI:0.711–0.820) and 0.766 (95%CI:0.709–0.835), respectively, and the AUC of the combined detection of the two indicators was 0.895 (95%CI:0.811–0.978). **Conclusion** The sBCMA and MCL-1 levels and ISS staging are associated with efficacy of bortezomib based chemotherapy regimen of patients with newly treated MM, which may become the auxiliary indicators for predicting the efficacy of bortezomib based chemotherapy regimens of patients with newly treated MM, and the combine prediction of the two indicators have higher efficiency.

**Key words:** multiple myeloma; B-cell maturation antigen; myeloid cell leukemia protein-1; bortezomib

多发性骨髓瘤(MM)属于血液系统恶性肿瘤,其主要表现为骨髓中浆细胞异常增殖,临床症状可见骨髓浆细胞浸润导致血细胞减少、溶骨性病变及免疫功能下降等<sup>[1]</sup>。近年来,硼替佐米等新药的开发和应用,有效改善了MM患者的疗效及预后,该药在MM的治疗中展现出独特的优势,加之其耐受性良好,已受到广泛重视<sup>[2]</sup>。然而,因MM患者临床上存在极强的异质性,即便选用硼替佐米作为基础的化疗方案,仍有部分患者出现疾病进展及预后不良<sup>[3]</sup>,故有效预测初治MM患者的疗效显得尤为重要,可为临床治疗方案的调整提供参考依据。血清B细胞成熟抗原(sBCMA)属于肿瘤坏死因子受体超家族的重要成员之一,可在MM细胞中生长、存活,并发挥关键性作用<sup>[4]</sup>。髓样细胞白血病蛋白-1(MCL-1)则是B细胞淋巴瘤-2蛋白家族成员之一,其在骨髓瘤细胞生长过程中扮演着重要角色<sup>[5]</sup>。然而,关于上述两项指标和MM患者化疗疗效的研究鲜有报道。鉴于此,本文研究了sBCMA及MCL-1水平与初治MM患者以硼替佐米为基础的化疗方案疗效的关系,现报道如下。

## 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 选取本院2019年1月至2022年1月收治的83例初治MM患者作为研究对象,其中男45例,女38例;年龄<60岁59例,年龄≥60岁24例;国际分期系统(ISS)分期:I~II期45例,III期38例;分型:轻链型17例,重链型66例;吸烟23例;饮酒12例。纳入标准:(1)符合《中国多发性骨髓瘤诊治指南(2017年修订)》<sup>[6]</sup>中关于MM的相关诊断标准;(2)首次发病;(3)入组前未接受过任何相关治疗;(4)均接受以硼替佐米为基础的化疗方案治疗。排除标准:(1)合并重要脏器功能严重受损;(2)伴有其他恶性肿瘤;(3)存在重大感染或先天性免疫性疾病;(4)年龄<18岁;(5)神志异常;(6)同期参与其他研究。入组人员均已签署知情同意书。该研究经医院医学伦理委员会批准。

## 1.2 方法

**1.2.1 化疗方案** 治疗第1、4、8、11天予以注射用硼替佐米(江苏豪森药业集团有限公司,国药准字H20173307,规格:3.5 mg)静脉推注,剂量1.3 mg/(m<sup>2</sup>·d)。治疗第1、2、3、4天予以注射用环磷酰胺(江苏恒瑞医药股份有限公司,国药准字H32020856,

规格:0.1 g)静脉滴注,剂量200 mg/(m<sup>2</sup>·d)。治疗第1、2、4、5、8、9、11、12天予以地塞米松磷酸钠注射液(天津金耀集团湖北天药业股份有限公司,国药准字H42020019,规格:5 mg/mL)静脉滴注,20 mg/d。所有患者均完成2~4个疗程的化疗方案。

**1.2.2 临床资料收集** 采用医院病历系统收集所有患者临床资料,包括血小板计数、清蛋白(Alb)、乳酸脱氢酶(LDH)、血肌酐(Scr)水平。

**1.2.3 sBCMA及MCL-1水平检测** 采集所有患者治疗后晨起空腹静脉血5 mL,离心获取血清保存至低温冰箱中备用。离心条件:半径8 cm,速度3 500 r/min,时长10 min。采用酶联免疫吸附试验进行检测,操作以试剂盒说明书为准。有关试剂盒均购自美国R&D公司。

**1.3 疗效评价及分组** 参照国际骨髓瘤工作组(IMWG)相关标准<sup>[7]</sup>判定疗效,包括完全缓解(CR)、严格意义的CR(sCR)、部分缓解(PR)、非常好的PR(VG-PR)、微小缓解(MR)、疾病稳定(SD)、疾病进展(PD)。总有效=CR+sCR+PR+VGPR+MR。按照疗效,将研究对象分为有效组和无效组。

**1.4 统计学处理** 采用SPSS22.0统计软件分析数据。符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组间比较采用 $t$ 检验。计数资料以例数或百分率表示,组间比较采用 $\chi^2$ 检验。以多因素Logistic回归分析初治MM患者化疗无效的影响因素。采用受试者工作特征(ROC)曲线分析sBCMA及MCL-1水平预测初治MM患者化疗无效的效能。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 两组患者各项临床资料对比** 有效60例,无效组23例。两组患者性别、年龄、分型和吸烟、饮酒患者比例及血小板计数、Alb、LDH、Scr水平比较,差异均无统计学意义( $P > 0.05$ )。有效组ISS分期III期患者比例低于无效组,差异有统计学意义( $P < 0.05$ ),见表1。

**2.2 两组患者sBCMA及MCL-1水平对比** 有效组sBCMA及MCL-1水平均低于无效组,差异均有统计学意义( $P < 0.05$ ),见表2。

**2.3 初治MM患者化疗疗效影响因素的多因素Logistic回归分析** 将初治MM患者以硼替佐米为基础

的化疗方案疗效作为因变量,赋值如下:有效=0,无效=1。以表 1、2 中差异有统计学意义的指标[sBCMA( $<62.05 \text{ ng/mL} = 0, \geq 62.05 \text{ ng/mL} = 1$ ), MCL-1( $<74.95 \text{ pg/mL} = 0, \geq 74.95 \text{ pg/mL} = 1$ ), ISS 分期(I~II 期=0, III 期=1)]作为自变量。经多因素 Logistic 回归分析发现 sBCMA $\geq 62.05 \text{ ng/mL}$  及 MCL-1 $\geq 74.95 \text{ pg/mL}$ 、ISS 分期 III 期均是初治 MM 患者化疗无效的危险因素( $P < 0.05$ ),见表 3。

表 1 两组患者各项临床资料对比[n(%)]

| 项目                       | 有效组<br>(n=60) | 无效组<br>(n=23) | $\chi^2$ | P      |
|--------------------------|---------------|---------------|----------|--------|
| 性别                       |               |               |          |        |
| 男                        | 32(53.33)     | 13(56.52)     | 0.068    | 0.794  |
| 女                        | 28(46.67)     | 10(43.48)     |          |        |
| 年龄(岁)                    |               |               |          |        |
| <60                      | 42(70.00)     | 17(73.91)     | 0.124    | 0.725  |
| $\geq 60$                | 18(30.00)     | 6(26.09)      |          |        |
| ISS 分期                   |               |               |          |        |
| I~II                     | 40(66.67)     | 5(21.74)      | 13.520   | <0.001 |
| III                      | 20(33.33)     | 18(78.26)     |          |        |
| 分型                       |               |               |          |        |
| 轻链型                      | 12(20.00)     | 5(21.74)      | 0.031    | 0.861  |
| 重链型                      | 48(80.00)     | 18(78.26)     |          |        |
| Alb(g/L)                 |               |               |          |        |
| <35                      | 19(31.67)     | 6(26.09)      | 0.246    | 0.620  |
| $\geq 35$                | 41(68.33)     | 17(73.91)     |          |        |
| LDH(U/L)                 |               |               |          |        |
| <245                     | 39(65.00)     | 14(60.87)     | 0.123    | 0.726  |
| $\geq 245$               | 21(35.00)     | 9(39.13)      |          |        |
| Scr( $\mu\text{mol/L}$ ) |               |               |          |        |
| <177                     | 49(81.67)     | 20(86.96)     | 0.332    | 0.565  |
| $\geq 177$               | 11(18.33)     | 3(13.04)      |          |        |
| 血小板计数( $\times 10^9/L$ ) |               |               |          |        |
| <100                     | 7(11.67)      | 2(8.70)       | 0.152    | 0.697  |
| $\geq 100$               | 53(88.33)     | 21(91.30)     |          |        |
| 吸烟                       |               |               |          |        |
| 是                        | 16(26.67)     | 7(30.43)      | 0.118    | 0.731  |
| 否                        | 44(73.33)     | 16(69.57)     |          |        |
| 饮酒                       |               |               |          |        |
| 是                        | 8(13.33)      | 4(17.39)      | 0.221    | 0.638  |
| 否                        | 52(86.67)     | 19(82.61)     |          |        |

表 2 两组患者 sBCMA 及 MCL-1 水平对比( $\bar{x} \pm s$ )

| 组别  | n  | sBCMA(ng/mL)      | MCL-1(pg/mL)     |
|-----|----|-------------------|------------------|
| 有效组 | 60 | 50.28 $\pm$ 10.33 | 62.08 $\pm$ 6.27 |
| 无效组 | 23 | 62.05 $\pm$ 10.89 | 74.95 $\pm$ 8.14 |
| t   |    | -4.577            | -7.685           |
| P   |    | <0.001            | <0.001           |

**2.4 sBCMA、MCL-1 单独及联合预测初治 MM 患者化疗无效的效能** ROC 曲线分析结果显示,sBCMA 及 MCL-1 联合预测初治 MM 患者化疗无效的曲

线下面积(AUC)为 0.895,明显大于 sBCMA 和 MCL-1 单独预测(AUC 分别为 0.751、0.766),见表 4、图 1。

表 3 初治 MM 患者化疗疗效影响因素的多因素 Logistic 回归分析

| 因素           | $\beta$ | SE    | Wald $\chi^2$ | P      | OR    | 95%CI       |
|--------------|---------|-------|---------------|--------|-------|-------------|
| sBCMA        | 0.463   | 0.185 | 8.475         | <0.001 | 1.589 | 1.106~3.047 |
| MCL-1        | 0.508   | 0.234 | 10.376        | <0.001 | 1.662 | 1.147~3.290 |
| ISS 分期 III 期 | 0.892   | 0.335 | 7.083         | 0.012  | 2.440 | 1.093~2.960 |

表 4 sBCMA、MCL-1 单独及联合预测初治 MM 患者化疗无效的效能

| 指标      | AUC   | 95%CI       | 灵敏度 (%) | 特异度 (%) | 约登指数  | 最佳截断值       |
|---------|-------|-------------|---------|---------|-------|-------------|
| sBCMA   | 0.751 | 0.711~0.820 | 82.45   | 69.58   | 0.520 | 16.23 ng/mL |
| MCL-1   | 0.766 | 0.709~0.835 | 84.06   | 68.27   | 0.523 | 66.71 pg/mL |
| 2 项指标联合 | 0.895 | 0.811~0.978 | 82.19   | 96.31   | 0.785 | —           |

注:—表示无数据。

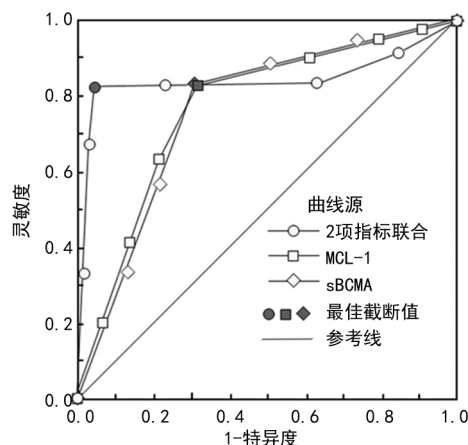


图 1 sBCMA、MCL-1 单独及联合预测初治 MM 患者化疗无效的 ROC 曲线

### 3 讨论

关于 MM 的具体发病机制存在一定的争议,目前普遍认为遗传、环境等多种因素共同参与了骨髓瘤细胞的生长、增殖及凋亡<sup>[8-9]</sup>。MM 患者生存期存在明显差异,短则数月,长则 10 年以上<sup>[10]</sup>。抑制异基因造血干细胞是目前国内外公认的可根治 MM 的手段,但其临床应用存在一定局限性<sup>[11-12]</sup>。随着硼替佐米等新药的开发应用,MM 的治疗获得突破性进展,患者预后获得明显改善<sup>[13]</sup>。硼替佐米作为首个上市的蛋白酶体抑制剂,主要作用机制是抑制蛋白酶体功能,从而诱导细胞凋亡或抑制血管生成,实现杀伤 MM 细胞,且能作用在骨髓微环境,影响 MM 细胞黏附,调控多种细胞因子的表达,进而改善 MM 细胞对常规化疗药物的耐药性<sup>[14]</sup>。然而,实际工作中发现 MM 患者对硼替佐米的灵敏度不一,从而导致临床疗效有所差别<sup>[15]</sup>。故有效评估 MM 患者以硼替佐米为基础化疗

方案的疗效,对治疗方案的调整和患者预后改善具有重要意义。

本研究结果表明,有效组 sBCMA 及 MCL-1 水平、ISS 分期Ⅲ期患者比例均低于无效组,差异均有统计学意义( $P < 0.05$ ),且经多因素 Logistic 回归分析发现 sBCMA  $\geq 62.05$  ng/mL 及 MCL-1  $\geq 74.95$  pg/mL、ISS 分期Ⅲ期均是初治 MM 患者以硼替佐米为基础化疗方案治疗无效的危险因素( $P < 0.05$ )。分析原因,sBCMA 主要表达在 B 淋巴细胞及浆细胞表面,参与 MM 细胞生长、存活过程。其中 sBCMA 与 MM 患者的肿瘤负荷密切相关,且 MM 患者骨髓内异常增殖的浆细胞会分泌大量的 sBCMA 进入肿瘤微循环<sup>[16]</sup>,故 sBCMA 水平直接反映肿瘤负荷强度。随着疗效提高,肿瘤负荷降低,sBCMA 水平下降,因此 sBCMA 可作为评估疗效的可靠指标之一。MCL-1 可通过调节凋亡蛋白相互结合过程,从而抑制其活性,间接影响 MM 细胞凋亡,MCL-1 水平升高反映 MM 患者存在较大的肿瘤负荷,临床治疗难度较大,患者往往难以从治疗方案中获益,导致疗效欠佳<sup>[17]</sup>。程慧丽等<sup>[18]</sup> 研究报道发现,sBCMA 可作为评估 MM 患者疾病状态和疗效的新指标之一。聂泽强等<sup>[19]</sup> 研究报道显示,MCL-1 是 MM 患者预后的预测因素之一,其水平越高,MM 患者预后越差。上述 2 项研究均为本研究结果提供了强有力的佐证。ISS 分期可反映 MM 患者病情严重程度,病情越重则 ISS 分期越高,因此 ISS 分期越高的患者治疗难度越大,符合既往研究结论<sup>[20]</sup>。此外,ROC 曲线分析结果显示,sBCMA 及 MCL-1 可作为预测初治 MM 患者以硼替佐米为基础的化疗方案疗效的生物学标志物,且 2 项指标联合预测的效果更佳。

综上所述,sBCMA 及 MCL-1 与初治 MM 患者以硼替佐米为基础的化疗方案疗效密切相关,可能成为预测初治 MM 患者对以硼替佐米为基础的化疗方案疗效的辅助指标。

## 参考文献

- [1] 郭孟怡,高攀科,李敬东.多发性骨髓瘤患者临床特征、FISH 检测结果与疗效相关性的临床分析[J].现代肿瘤医学,2022,30(2):309-313.
- [2] 崔珺,朱红青,刘凌泉,等.不同剂量硼替佐米联合地塞米松对多发性骨髓瘤 T 细胞亚群及血清 C 反应蛋白、 $\beta_2$ -微球蛋白的影响[J].现代生物医学进展,2020,20(9):1720-1723.
- [3] 陶钟,朱熙君,刘应彬.含硼替佐米 PAD、PCD、VRD 方案治疗初治多发性骨髓瘤的效果及对细胞免疫指标、安全性的影响[J].临床误诊误治,2022,35(5):35-38.
- [4] MEINL E, KRUMBHOLZ M. Endogenous soluble receptors sBCMA and sTAC1: biomarker, immunoregulator and hurdle for therapy in multiple myeloma[J]. Curr Opin Immunol, 2021, 34(71): 117-123.
- [5] AI-ODAT O, VON SUSKIL M, CHITREN R, et al. Mcl-1 inhibition; managing malignancy in multiple myeloma[J]. Front Pharmacol, 2021, 12(7): 699629.
- [6] 中国医师协会血液科医师分会,中华医学会血液学分会,中国医师协会多发性骨髓瘤专业委员会.中国多发性骨髓瘤诊治指南(2017 年修订)[J].中华内科杂志,2017,56(11):866-870.
- [7] KUMAR S, PAIVA B, ANDERSON K C, et al. International myeloma working group consensus criteria for response and minimal residual disease assessment in multiple myeloma[J]. Lancet Oncol, 2016, 17(8): e328-e346.
- [8] BRIGLE K, ROGERS B. Pathobiology and diagnosis of multiple myeloma[J]. Semin Oncol Nurs, 2017, 33(3): 225-236.
- [9] CALLANDER N S, BALJEVIC M, ADEKOLA K, et al. NCCN guidelines® insights: multiple myeloma, version 3. 2022[J]. J Natl Compr Canc Netw, 2022, 20(1): 8-19.
- [10] KAZANDJIAN D. Multiple myeloma epidemiology and survival; a unique malignancy[J]. Semin Oncol, 2016, 43(6): 676-681.
- [11] DHALAL B, VWSOLE D H, HARI P N. Allogeneic stem cell transplantation for multiple myeloma: is there a future[J]. Bone Marrow Transplant, 2016, 51(4): 492-500.
- [12] 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.
- [13] 蓝清华,曾庆芳,詹涛.基于硼替佐米的给药方案治疗多发性骨髓瘤的疗效及对患者预后的影响[J].癌症进展,2022,20(14):1487-1489.
- [14] 张怡安,庄静丽,王志梅,等.国产硼替佐米(昕泰)治疗初治多发性骨髓瘤的初步研究[J].中国临床医学,2019,26(2):224-228.
- [15] SCOTT K, HAYDEN P J, WILL A, et al. Bortezomib for the treatment of multiple myeloma[J]. Cochrane Database Syst Rev, 2016, 27(4): CD010816.
- [16] 严治,陈广华,姚卫芹,等.初诊多发性骨髓瘤患者血清中分泌型成熟 B 细胞表面抗原的表达及其临床意义[J].中华医学杂志,2022,102(30):2351-2356.
- [17] 朱太岗,李月红,张飞虎,等. LMR、MCL1、DKK1 与多发性骨髓瘤患者骨损伤及预后相关性[J].分子诊断与治疗杂志,2021,13(9):1473-1476.
- [18] 程慧丽,蔡树华,吴陈新. sBCMA 在多发性骨髓瘤患者外周血中表达水平及临床意义[J].国际免疫学杂志,2022,45(4):363-366.
- [19] 聂泽强,马交芳,李乐,等. MCL-1 与 HMGB1 对以硼替佐米为基础一线治疗的多发性骨髓瘤患者预后分析[J].川北医学院学报,2021,36(7):914-917.
- [20] 胡艳,袁韵,王姣,等.老年多发性骨髓瘤患者非遗传学预后因素及诱导化疗疗效分析[J].老年医学与保健,2021,27(3):493-496.