

• 血液肿瘤专栏-专家论坛 •



张丽 副教授,医学博士,硕士研究生导师,现任四川大学华西医院血液内科副主任医师。2010年毕业于协和医学院/中国医学科学院血液病研究所,2016年赴美研修。兼任中华医学会血液学分会浆细胞疾病学组委员、中国抗癌协会血液肿瘤专业委员会青年委员会委员、中国抗癌协会血液肿瘤专业委员会骨髓瘤与浆细胞疾病学组委员、亚洲骨髓瘤网 AMN 委员和四川省女医师协会委员。《中华血液学杂志》第 10 届编辑委员会通信编委、Precision Clinical Medicine 青年编委、Blood(中文版)青年编委,在《中国循证医学杂志》《中国医学科学院学报》《华西医学》和 Journal of Hematology & Oncology 等期刊担任审稿专家。近年主持国家自然科学基金项目 2 项、中国抗癌协会横向课题项目 1 项、注册临床研究 4 项。

调节性免疫细胞在多发性骨髓瘤中的临床价值研究进展

邹瑞基^① 邹忠晴^② 熊艳秋^② 饶进^② 张丽^①

摘要 多发性骨髓瘤(multiple myeloma, MM)是骨髓浆细胞恶性增殖性疾病。尽管新药的出现显著改善了 MM 患者的预后,复发与耐药的问题仍有待解决,深入分析 MM 免疫微环境可能是潜在的突破口。免疫抑制微环境的形成是 MM 的突出特征,导致抗肿瘤免疫监视受损,恶性浆细胞发生免疫逃逸。调节性免疫细胞是免疫抑制微环境形成的重要因素,与 MM 的发病、进展和耐药密切相关。随着 MM 进入免疫治疗时代,调节性免疫细胞在 MM 诊断、治疗和预后中的价值逐渐被发现,其数量或比例变化可能有助于 MM 早期诊断和预后评估,并有望成为新的治疗靶点。本文将对调节性免疫细胞在 MM 临床诊治中的研究进展进行综述。

关键词 多发性骨髓瘤 调节性免疫细胞 诊断 治疗 预后

doi:10.12354/j.issn.1000-8179.2022.20211647

Research progress on clinical value of regulatory immune cells in multiple myeloma

Ruiji Zou¹, Zhongqing Zou², Yanqiu Xiong², Jin Rao², Li Zhang¹

Correspondence to: Li Zhang; E-mail: drzhangli2014@sina.com

¹Department of Hematology, Institute of Hematology, West China Hospital, Sichuan University, Chengdu 610041, China; ²Department of Hematology, Affiliated Hospital of Chengdu University, Chengdu 610081, China

Abstract Multiple myeloma (MM) is a malignant proliferative disease of plasma cells in the bone marrow. Despite new drugs significantly improving the prognosis of patients with MM, the problems of relapse and drug resistance remain unsolved. An in-depth understanding of the immune microenvironment of MM may be a potential breakthrough. The formation of an immunosuppressive microenvironment is a prominent feature of MM, which leads to impaired anti-tumor immune surveillance and immune escape of malignant plasma cells. Regulatory immune cells are important factors in the formation of immunosuppressive microenvironment and are closely related to the pathogenesis, progression, and drug resistance of MM. As we enter the era of immunotherapy, the importance of regulatory immune cells in the diagnosis, treatment, and prognosis of MM has been gradually discovered. Changes in their number or proportion may contribute to the early diagnosis and prognostic evaluation of MM. Regulatory immune cells may also become new therapeutic targets. Thus, this review focuses on the research progress of regulatory immune cells in diagnosing and treating MM.

Keywords: multiple myeloma (MM), regulatory immune cells, diagnosis, treatment, prognosis

多发性骨髓瘤(multiple myeloma, MM)是血液系统第二常见肿瘤,其发病率日益增加。近年来,在 MM 免疫功能障碍和免疫抑制微环境方面的研究取

得了重大进展,调节性免疫细胞在骨髓微环境中诱导免疫抑制的机制逐步被阐明^[1]。同时,调节性免疫细胞也开始进入 MM 临床实践,其数量或比例变化可能

作者单位:①四川大学华西医院血液内科血液病研究所(成都市610041);②成都大学附属医院血液内科

通信作者:张丽 drzhangli2014@sina.com

有助于 MM 早期诊断和疗效评估,并补充现有的预后评分系统。单克隆抗体、双特异性抗体、嵌合抗原受体 T 细胞(chimeric antigen receptor T-cell, CAR-T)治疗等疗法使用标志着 MM 进入免疫治疗时代,患者的预后得到显著改善,但 MM 仍不可治愈,为了延长复发难治性 MM 患者的生存期,阐明抗肿瘤免疫功能障碍的机制和探索新的免疫治疗策略至关重要。目前的基础研究已深入揭示了 MM 免疫抑制微环境的形成及功能状态。本文未局限于探讨诱导 MM 免疫抑制的生物学机制,而是聚焦调节性免疫细胞在 MM 临床诊治中的价值,以期对 MM 早期诊断、预后及疗效评估提供新的思路,引发对 MM 免疫疗法的思考。

1 调节性免疫细胞参与 MM 抑制性免疫微环境形成

调节性免疫细胞主要包括调节性 T 细胞(regulatory T cells, Tregs)、调节性 B 细胞(regulatory B cells, Bregs)、骨髓来源的抑制性细胞(myeloid-derived suppressor cells, MDSCs)、间充质干细胞(mesenchymal stem cells, MSCs)、肿瘤相关巨噬细胞(tumor-associated macrophages, TAMs)等,其功能是抑制其他细胞群对自身或异体抗原的免疫反应,在肿瘤、自身免疫性疾病、器官移植等领域得到广泛关注。调节性免疫细胞在 MM 免疫抑制微环境的形成中发挥关键作用,广泛参与 MM 细胞的免疫逃逸、增殖和耐药^[2]。

Tregs 是 CD4⁺T 淋巴细胞的一个特殊亚群,其特征是在细胞内表达叉头状转录因子 P3(Forkhead box P3, FoxP3),并能进一步分为多种亚型。在 MM 免疫微环境中, Tregs 不仅通过分泌转化生长因子- β (transforming growth factor- β , TGF- β)、白介素-10(interleukin-10, IL-10)等细胞因子和颗粒酶、穿孔素等溶细胞颗粒抑制效应 T 细胞的增殖活化,还可通过其表面的细胞毒性 T 淋巴细胞相关抗原-4(cytotoxic T lymphocyte-associated antigen-4, CTLA-4)与效应细胞直接结合,从而介导肿瘤免疫逃逸^[1]。MM 免疫微环境中也存在多种生物学机制诱导 Tregs 激活和扩增,从而促进抑制性免疫微环境的形成。研究发现,促使 MM 细胞生存的增殖诱导配体(a proliferation-inducing ligand, APRIL)可显著促进 Tregs 的增殖和存活; MM 细胞通过分泌 I 型干扰素促进 Tregs 的活化和扩增^[3-4]。人类 Bregs 表型被定义为 CD19⁺CD24^{hi}CD38^{hi},产生 IL-10 是识别 Bregs 的标记。在 MM 患者骨髓微环境中, IL-10 显著促进 B 细胞增殖,参与 B 细胞向浆细胞的最终分化,并且能诱导恶性浆细胞血管生成,有利于 MM 的发病和进展^[5];同时, Bregs 能够抑制自然杀伤细胞(natural killer cell, NK)针对 MM 细胞的抗体依赖细胞介导的细胞毒性作用(anti-

body-dependent cell-mediated cytotoxicity, ADCC),从而导致 MM 免疫逃逸^[6]。此外, MM 细胞可以诱导骨髓微环境中 MDSCs 的产生, MDSCs 通过抑制效应 T 细胞、促进 Tregs 增殖、诱导 NK 细胞无能等方式促进 MM 的免疫耐受和免疫逃逸^[7]。MSCs 和 TAM 也作为具有免疫抑制作用的调节性免疫细胞,其与 MM 细胞的相互作用促进了肿瘤细胞增殖、扩散、耐药性产生以及骨髓瘤骨病的发生。在免疫治疗的背景下,调节性免疫细胞亟待从基础研究走入临床实践。

2 调节性免疫细胞在 MM 中的临床价值

2.1 Tregs 在 MM 诊断、治疗、预后预测中的价值

对于新诊断多发性骨髓瘤(newly diagnosed multiple myeloma, NDMM)患者,疾病的异质性使得在治疗反应和生存方面存在较大差异。因此,个体化危险分层至关重要, Tregs 可能成为新的预后标志。多项研究发现外周血 Tregs 增高与疾病负荷相关,国际预后分期(international staging system, ISS) III 期患者 Tregs 较 I、II 期增高,并且外周血 Tregs 增高的患者疾病进展时间(time to progression, TTP)及总生存期(overall survival, OS)更短^[8-10]。最近的研究发现,拥有更高骨髓 Tregs 比例(>3.31%)的 NDMM 患者无进展生存期(progress-free survival, PFS)显著缩短,并伴随以高表达 PD-1 为特征的 CD4^{eff} 效应 T 细胞(CD4^{eff}PD-1^{hi}), CD4^{eff}PD-1^{hi} 增高和 CD4^{eff}/Tregs 降低是 MM 早期复发的独立预测因素^[11]。Kitadate 等^[12]提出, MM 复发患者外周血 CD38⁺Tregs 数量明显高于意义未明的单克隆免疫球蛋白血症(monoclonal gammopathy of unknown significance, MGUS)、无症状骨髓瘤(smoldering multiple myeloma, SMM)、NDMM 组,提示 CD38⁺Tregs 在骨髓瘤的进展中发挥重要作用。目前,多数研究认为 MM 患者骨髓与外周血 Tregs 比例通常增加,且 Tregs 水平与更高的进展风险相关; Tregs 变化与 MM 疾病状态、进展和预后无显著关联,这种差异可能是由于不同中心对于 Tregs 分选以及实验方法不同所致,今后还需更大样本量的研究来探索 Tregs 对于 MM 预后分层的作用。

MGUS 被认为是 MM 发展过程中的初始阶段,并可进展为一种更接近 MM 的状态,即 SMM。绝大部分 MGUS/SMM 患者可保持长期疾病稳定状态,通常认为这类患者无需治疗,而识别其中的高危人群,采取早期干预措施,是延缓向 MM 进展的重要手段^[13]。Marsh-Wakefield 等^[14]对 MGUS 和 NDMM 患者中 CD39⁺Tregs 亚群进行区分,发现 CD45RO⁺CD49d⁺CD62L⁺和 CD69⁺CD62L⁺CD49d⁺亚群主要在 NDMM 患者中出现,可作为区分 MGUS 和 NDMM 的指标,并推测这种差异可能促进了恶性浆细胞的生长,代表

MGUS 向 MM 转化的关键免疫改变。Wang 等^[15]也通过对 MGUS 患者、NDMM 患者和健康志愿者外周血与骨髓中 Tregs 进行分析,发现 MM 患者 CD4⁺CD28⁻FoxP3⁺Treg 样细胞明显高于 MGUS 患者。CD4⁺CD28⁻FoxP3⁺Treg 样细胞是一种新发现的调节性 T 细胞亚群,其可能参与导致 MGUS 进展为 MM 的免疫受损。了解这些 Tregs 亚群的调控特性有助于识别 MM 进展高危人群,实现 MM 早期诊断与治疗。

免疫调节剂(immunomodulatory drugs, IMiDs)和蛋白酶体抑制剂(proteasome inhibitor, PI)已成为 MM 治疗的基石,Tregs 作为免疫微环境的生物标志物,在疗效评估价值也有待被发掘。有研究发现在 38 例对 BRD 方案(硼替佐米、来那度胺、地塞米松)诱导治疗有反应的 NDMM 患者中,达到完全缓解(complete remission, CR)的患者总 Tregs 水平较低,但 CTLA-4⁺DR⁺终末效应 Tregs 水平显著升高^[8]。也有研究发现 18 例患者经 RD 方案治疗后,外周血 Tregs 比例降低,且疗效在非常好的部分缓解(very good partial remission, VGPR)以上的患者更显著,提示 Tregs 与应答质量相关^[16]。在达到部分缓解(partial remission, PR)以上疗效患者的维持治疗中,Nozaki 等^[17]研究发现,在含来那度胺方案治疗 3 个月和 6 个月时,患者外周血 CD45RA⁺CD4⁺FoxP3^{hi}效应 Tregs(effector Tregs, eTregs)较基线值均显著增加,进一步对 eTregs 免疫表型分析发现,其中糖皮质激素诱导的肿瘤坏死因子受体(glucocorticoid-induced tumor necrosis factor receptor, GITR)阳性 eTregs 比例降低,并且这种改变在 VGPR 疗效以上患者中更为明显。因此,推测 GITR⁺eTregs 可能起到功能性 Tregs 的作用。未来亟需精确分析 Tregs 亚型,以期预测临床结局,针对不同免疫特征实施个体化治疗策略。

免疫治疗的应用为复发难治性 MM 患者带来了希望,寻找新的免疫靶标是当前的重点方向。通过靶向作用于 Tregs 从而改善宿主抗肿瘤免疫应答,有望成为 MM 新的治疗方法。CD38 单抗 daratumumab 的问世标志着 MM 进入免疫治疗时代。研究发现,经 daratumumab 治疗的 MM 患者骨髓和外周血 CD38⁺Tregs 显著减少,同时伴随着效应 T 细胞数量及活性的增加,提示肿瘤微环境中免疫抑制的减轻^[18]。并且,循环 CD38⁺Tregs 数目较高的患者对 daratumumab 有更持久应答,治疗前 CD38⁺Tregs 水平可能是 daratumumab 疗效的预测因素^[12]。信号传导淋巴细胞活化分子家族成员 7(signaling lymphocyte activated molecular family 7, SLAMF7)单抗 elotuzumab 是第二种获批 MM 免疫治疗的药物,除了能够通过 NK 细

胞介导杀伤 MM 细胞,最近还有研究发现能通过消除 SLAMF7⁺CD8⁺Tregs 促进抗肿瘤免疫的恢复^[19]。

2.2 Bregs 在 MM 诊断、治疗、预后预测中的价值

近年来,Bregs 在 MM 免疫微环境中的作用开始得到关注,深入了解 Bregs 与 MM 发病和进展的关系,并探索相关免疫学机制,可能是 MM 早期诊断、预后评估和靶向干预的潜在途径。本研究前期工作^[6]首次通过流式细胞术从 MM 患者骨髓样本中确认了 CD19⁺CD24^{hi}CD38^{hi}Bregs,并发现 MM 患者外周血 Bregs 比例与健康人无显著性差异,而 NDMM 患者骨髓和外周血 Bregs 比例明显高于缓解后维持治疗者。有小样本量研究显示,在 MGUS 向 MM 的转变中,骨髓 Bregs 比例开始增加,而在 MM 进展过程中趋于下降^[20]。Bartosńska 等^[21]研究发现,随着疾病分期的增加,骨髓中 Bregs 的比例呈下降趋势,ISS III 期患者骨髓 Bregs 的比例显著低于 ISS I 期患者,并且 Bregs 产生 IL-10 的水平与疾病严重程度相关,ISS III 期患者 Bregs 所产生的 IL-10 显著升高。

目前,MM 常用的分期系统结合生化指标和细胞遗传学,反映了机体肿瘤负荷,却不能体现免疫微环境异常的因素,在 MM 患者诊治流程中纳入 Bregs 分析,有望构建更加精准的危险分层模型。在一项 NM-DD 患者的真实世界研究中,研究者分析 Bregs 与临床特征的关系,发现骨髓 CD19⁺B 细胞中 CD19⁺CD24^{hi}CD38^{hi}Bregs<10% 患者有更短的 OS,并且 PFS 也呈缩短的趋势,但不同分期 NDMM 患者 Bregs 比例差异无统计学意义。同时,Bregs 在 CD19⁺B 细胞中的百分比也与骨髓单个核细胞(bone marrow mononuclear cells, BMMNCs)中 CD19⁺B 细胞的比例呈正相关。推测更高的 Bregs 提示更高的 B 细胞比例,反映了机体免疫功能,与患者更佳的生存结局相关^[22]。同一中心还研究了 PET-CT 联合 Bregs 比例预测治疗反应和生存结局的作用,分析 52 例基于 BD 方案诱导的患者治疗前的骨髓样本,其中 Bregs 相对于 CD19⁺B 细胞中位比值为 7.5%(1.1%~27.2%)。24 例(46.2%)患者 Bregs 比例<10%,并且 PFS 和 OS 更短,这些患者经诱导治疗,23.1% 无法达到 PR,而 Bregs≥10% 的患者均达到 PR 及以上疗效。研究者同时发现,基线 PET-CT 最大标准摄取值(maximum standard uptake value, SUV_{max})>4.2 并且 Bregs 比例<10% 能作为高危 NDMM 患者的分层指标,提示更差的治疗反应和 PFS、OS^[23]。需要进行更大样本量和长时间随访的研究,进一步证实 Bregs 在 NDMM 患者预后与疗效评估中的价值。

特别值得关注的是,daratumumab 治疗复发难治

性 MM 可快速使 CD19⁺CD24^{hi}CD38^{hi}Bregs 下降^[24]。消除具有免疫抑制作用的 Bregs, 可能改变 MM 免疫微环境, 重新激活免疫系统抗肿瘤功能, 增强 CD38 单抗、SLAMF7 单抗以及其他免疫疗法对 MM 细胞的活性。前期的研究也发现 Bregs 可以抑制 NK 细胞介导的针对 MM 细胞的 ADCC 作用^[6], 而上述提到的 Bregs 比例高提示 NDMM 患者更好的生存和疗效, 可能与 Bregs 的免疫抑制作用相矛盾, 推测由于 Bregs 比例高的患者 B 细胞总数也高, 其免疫抑制状态较轻, 并且真正具有免疫抑制作用的 Bregs 可能为其中一部分。未来的研究需进一步分析 Bregs 的各种亚型以及在 MM 不同阶段的作用, 并探索新的免疫治疗靶点。

2.3 其他调节性免疫细胞在 MM 中的临床价值

MDSCs、MSCs、TAM 等调节性免疫细胞也参与 MM 的发展, 具有治疗及预后意义。MDSCs 是骨髓来源的一群异质性细胞, 正常情况下能分化为树突状细胞、巨噬细胞和成熟粒细胞, 而在肿瘤、炎症等病理状态下则分化受阻, 成为具有负性免疫调控作用的细胞群体。MDSCs 主要有两个亚群: 单核 MDSCs (monocyte MDSCs, M-MDSCs) 和粒细胞 MDSCs (granulocyte MDSCs, G-MDSCs), 人类 M-MDSCs 表型被定义为 CD33⁺CD11b⁺HLA⁻DR^{low/-}CD14⁺, G-MDSCs 为 CD33⁺CD11b⁺HLA⁻DR^{low/-}CD15⁺^[25]。MDSCs 的水平与 MM 疾病严重程度和治疗反应相关。研究发现, ISS III 期和肾功能损害患者外周血 M-MDSCs 水平明显升高, 硼替佐米治疗后 M-MDSCs 显著降低^[26]; 复发难治性患者经 3 个周期 RD 方案治疗后, M-MDSC 频率增加与未能达到 VGPR 及以上疗效有关^[27]。骨髓 G-MDSCs 比例低的患者肿瘤负荷也较低 (ISS

I / II 期), 且 G-MDSCs 增高提示 OS 更短^[28]。MDSCs 水平升高提示不良预后, 抑制 MDSCs 在 MM 中的功能可能是具有前景的免疫治疗策略。

MSCs 是骨髓中主要的干细胞群体, MM 患者的 MSCs 表现出异常的细胞因子分泌水平和基因表达特点, 对 MM 细胞增殖具有促进作用, 而 MM 细胞与 MSCs 的相互作用也可诱导 MSCs 生长和获得异常表型, 这可能有助于 MM 免疫微环境的发展和骨病的发生^[29-30]。已有研究发现, MSCs 基因表达模式可以将 MM 患者与 MGUS、SMM 以及健康对照者区分, 基于 3 个 MSCs 特异性基因 COL4A1、NPR3 和 ITGBL1 的表达, 能够预测 MGUS/SMM 患者向 MM 的进展以及 MM 患者的 PFS, COL4A1 过表达、NPR3 和 ITGBL1 低表达提示不良预后^[31]。成骨分化能力受损是 MM-MSCs 的显著特征, 通过靶向骨髓 MSCs 改善 MM 诱导的骨损伤是近年来的研究热点, 体外实验已发现多种靶向 MSCs 的分子能调节 MSCs 成骨分化, 改善 MM 骨质破坏^[30]。

此外, 以表达 CD163 为特征的 TAM 也与 MM 预后密切相关, 其数量增多提示较差的临床特征、治疗反应和 PFS、OS^[32-34], 有助于在初诊时识别高危患者和补充现有的预后评分系统。

调节性免疫细胞在 MM 中的临床研究尚处在起步阶段, 其对于 MM 诊断、治疗、预后的重要价值尚在认识阶段。Tregs、Bregs、MDSCs、MSCs、TAM 作为 MM 免疫微环境中主要的调节性免疫细胞群体, 其数量及功能变化是肿瘤演变情况的反映指标, 具有诊断、治疗、预后的相关临床价值。总结近 5 年调节性免疫细胞在 MM 患者中临床意义的研究, 见表 1。

表 1 近 5 年调节性免疫细胞在 MM 患者中临床意义的研究汇总

调节性免疫细胞	表型定义/亚群	标本来源	临床相关点	临床意义	发表年份 (年)
Tregs	CD45RA ⁻ FoxP3 ^{hi} (效应Tregs)	PB	治疗	来那度胺治疗后效应Tregs显著增加, 而GITR ⁺ 效应Treg比例降低, 并且在≥VGPR 疗效患者中更明显	2021 ^[17]
	CD25 ⁺ FoxP3 ⁺	BM	预后	Tregs比例高(>3.31%)的NDMM患者PFS缩短	2020 ^[11]
	CD25 ⁺ CD127 ⁻ CD38 ⁺	PB	治疗、预后	复发患者CD38 ⁺ Tregs数量明显升高, CD38 ⁺ Tregs水平高的患者对CD38单抗有更为持久的应答	2020 ^[12]
	CD25 ⁺ CD127 ^{low} FoxP3 ⁺ CD45RA ⁻ CD45RO ⁺ HLA ⁻ DR ⁻ CTLA4 ⁻ (静息Tregs)	PB	预后	ISS III 期患者较 I、II 期显著升高	2020 ^[8]
	CD25 ⁺ CD127 ^{low} FoxP3 ⁺ CD45RA ⁻ CD45RO ⁺ HLA ⁻ DR ⁻ CTLA4 ⁺ (终末效应Tregs)	PB	治疗	BRD治疗的NDMM患者中, 达到CR的患者总Tregs水平较低, 但终末效应的Tregs水平显著升高	2020 ^[8]
	CD25 ⁺ CD127 ^{low} CD39 ⁻ CD45 ^{RO+} CD49d ⁺ CD62L ⁺ 、 CD25 ⁺ CD127 ^{low} CD39 ⁻ CD69 ⁺ CD62L ⁻ CD49 ⁻ CD25 ^{hi} CD127 ^{-/low} FoxP3 ⁺	PB、BM / BM	诊断	出现于NDMM患者, 可能代表MGUS向MM的早期转变	2019 ^[14]
	CD25 ⁺ CD127 ^{-/low} FoxP3 ⁺	PB	治疗	RD方案治疗后Tregs比例降低, ≥VGPR的患者更明显	2019 ^[16]
	CD28 ⁻ FoxP3 ⁺ (Treg样细胞)	PB、BM	诊断	NDMM患者较MGUS患者显著升高	2018 ^[15]

表1 近 5 年调节性免疫细胞在 MM 患者中临床意义的研究汇总 (续表 1)

调节性免疫细胞	表型定义/亚群	标本来源	临床相关点	临床意义	发表年份(年)
Bregs	CD19 ⁺ CD24 ^{hi} CD38 ^{hi}	BM	诊断、治疗、预后	在MGUS向MM的转变中,骨髓Bregs比例增加, Bregs产生IL-10的水平与疾病严重程度相关;骨髓CD19 ⁺ B细胞中Bregs比例<10%的患者治疗反应差, PFS和OS更短	2019 ^[20] 2021 ^[21-23]
MDSCs	CD33 ⁺ CD11b ⁺ HLA ⁻ DR ^{low/-} CD15 ⁺ (G-MDSCs)	BM	预后	G-MDSCs比例低的患者肿瘤负荷更小, OS则更优	2019 ^[28]
	CD33 ⁺ CD11b ⁺ HLA ⁻ DR ^{low/-} CD14 ⁺ (M-MDSCs)	PB	治疗	M-MDSC增加与复发难治患者RD方案治疗后未达到VGPR及以上疗效有关	2016 ^[27]
MSCs	CD105 ⁺ CD90 ⁺ CD73 ⁺	BM	预后	MSCs特异性基因COL4A1过表达、 NPR3和ITGBL1低表达提示MGUS/SMM患者向MM高进展风险以及 MM患者具有不良PFS	2018 ^[31]
TAM	CD163 ⁺	BM	治疗、预后	数量增多提示较差临床特征、治疗反应和PFS、OS	2019 ^[34]
					2017 ^[33]
					2016 ^[32]

PB: 外周血; BM: 骨髓; Tregs: 调节性T细胞; Bregs: 调节性B细胞; MDSCs: 骨髓来源的抑制性细胞; M-MDSCs: 单核MDSCs; G-MDSCs: 粒细胞MDSCs; MSCs: 间充质干细胞; TAM: 肿瘤相关巨噬细胞; PFS: 无进展生存期; OS: 总生存期; VGPR: 非常好的部分缓解; CR: 完全缓解; ISS: 国际预后分期; BRD: 硼替佐米、来那度胺、地塞米松; RD: 来那度胺、地塞米松; MGUS: 意义未明的单克隆免疫球蛋白血症; NDMM: 新诊断多发性骨髓瘤; SMM: 无症状骨髓瘤; GTR: 糖皮质激素诱导的肿瘤坏死因子受体

3 结语与展望

在 MM 患者诊疗过程中纳入对骨髓和外周血调节性免疫细胞的分析,可能是早期诊断、高危患者干预及个体化治疗的途径。目前,调节性免疫细胞在 MM 中的临床意义多局限于单中心、小样本量研究,对调节性免疫细胞的分选及各种亚型的定义也缺乏统一标准。经历了传统化疗和靶向新药时代,免疫治疗已成为 MM 最具潜力的治疗策略,未来还需要高质量的基础和临床研究来进一步揭示调节性免疫细胞在 MM 中的复杂作用机制,并探索针对调节性免疫细胞的新治疗策略,以期突破 MM 慢性进程中复发难治的瓶颈。

参考文献

[1] Kawano Y, Roccaro AM, Ghobrial IM, et al. Multiple myeloma and the immune microenvironment[J]. Curr Cancer Drug Targets, 2017, 17(9):806-818.

[2] Uckun FM. Overcoming the immunosuppressive tumor microenvironment in multiple myeloma[J]. Cancers, 2021, 13(9):2018.

[3] Kawano Y, Zavidij O, Park J, et al. Blocking IFNAR1 inhibits multiple myeloma-driven treg expansion and immunosuppression[J]. J Clin Invest, 2018, 128(6):2487-2499.

[4] Tai Y T, Lin L, Xing L, et al. APRIL signaling via TACI mediates immunosuppression by T regulatory cells in multiple myeloma: therapeutic implications[J]. Leukemia, 2019, 33(2):426-438.

[5] Alexandrakis MG, Goulidaki N, Pappa CA, et al. Interleukin-10 induces both plasma cell proliferation and angiogenesis in multiple myeloma[J]. Pathol Oncol Res, 2015, 21(4):929-934.

[6] Zhang L, Tai Y T, Ho M, et al. Regulatory B cell-myeloma cell interaction confers immunosuppression and promotes their survival in the bone marrow milieu[J]. Blood Cancer J, 2017, 7(3):e547.

[7] Malek E, De Lima M, Letterio JJ, et al. Myeloid-derived suppressor

cells: The green light for myeloma immune escape[J]. Blood Rev, 2016, 30(5):341-348.

[8] Papadimitriou K, Tsakirakis N, Malandrakis P, et al. Deep phenotyping reveals distinct immune signatures correlating with prognostication, treatment responses, and MRD status in multiple myeloma[J]. Cancers (Basel), 2020, 12(11):3892-3896.

[9] Giannopoulos K, Kaminska W, Hus I, et al. The frequency of T regulatory cells modulates the survival of multiple myeloma patients: detailed characterisation of immune status in multiple myeloma[J]. Br J Cancer, 2012, 106(3):546-552.

[10] Muthu Raja KR, Rihova L, Zahradova L, et al. Increased T regulatory cells are associated with adverse clinical features and predict progression in multiple myeloma[J]. PLoS One, 2012, 7(10):e47077.

[11] Alrasheed N, Lee L, Ghorani E, et al. Marrow-infiltrating regulatory T cells correlate with the presence of dysfunctional CD4⁺PD-1⁺ cells and inferior survival in patients with newly diagnosed multiple myeloma[J]. Clin Cancer Res, 2020, 26(13):3443-3454.

[12] Kitadate A, Kobayashi H, Abe Y, et al. Pre-treatment CD38-positive regulatory T cells affect the durable response to daratumumab in relapsed/refractory multiple myeloma patients[J]. Haematologica, 2020, 105(1):e37-e40.

[13] Rate A, Kobayashi HTJ, Thorsteinsdottir S, et al. Iceland screens, treats, or prevents multiple myeloma (iStopMM): a population-based screening study for monoclonal gammopathy of undetermined significance and randomized controlled trial of follow-up strategies[J]. Blood Cancer J, 2021, 11(5):94.

[14] Marsh-Wakefield F, Kruzins A, McGuire HM, et al. Mass cytometry discovers two discrete subsets of CD39⁺Treg which discriminate MGUS from multiple myeloma[J]. Front Immunol, 2019, 10:1596.

[15] Wang JN, Cao XX, Zhao AL, et al. Increased activated regulatory T cell subsets and aging Treg-like cells in multiple myeloma and monoclonal gammopathy of undetermined significance: a case

- control study[J]. *Cancer Cell Int*, 2018, 18:187.
- [16] Hadjiaggelidou C, Mandala E, Terpos E, et al. Evaluation of regulatory T cells (Tregs) alterations in patients with multiple myeloma treated with bortezomib or lenalidomide plus dexamethasone: correlations with treatment outcome[J]. *Ann Hematol*, 2019, 98(6):1457-1466.
- [17] Nozaki K, Fujioka Y, Sugiyama D, et al. Flow cytometry analysis of peripheral Tregs in patients with multiple myeloma under lenalidomide maintenance[J]. *Int J Hematol*, 2021, 113(5):772-774.
- [18] Casneuf T, Adams HC 3rd, van de Donk NWCJ, et al. Deep immune profiling of patients treated with lenalidomide and dexamethasone with or without daratumumab[J]. *Leukemia*, 2021, 35(2):573-584.
- [19] Awwad MHS, Mahmoud A, Bruns H, et al. Selective elimination of immunosuppressive T cells in patients with multiple myeloma[J]. *Leukemia*, 2021, 35(9):2602-2615.
- [20] Zou ZQ, Guo TT, Cui J, et al. Onset of regulatory B cells occurs at initial stage of B cell dysfunction in multiple myeloma[J]. *Blood*, 2019, 134(Supple_1):1780.
- [21] Bartosińska J, Purkot J, Karczmarczyk A, et al. Differential function of a novel population of the CD19+CD24hiCD38hi bregs in psoriasis and multiple myeloma[J]. *Cells*, 2021, 10(2):411.
- [22] Zou ZQ, Guo TT, Cui J, et al. Real-world data combined with studies on regulatory B Cells for newly diagnosed multiple myeloma from a tertiary referral hospital in south-western China[J]. *J Cancer*, 2021, 12(9):2633-2642.
- [23] Cui J, Zou ZQ, Duan JY, et al. Predictive values of PET/CT in combination with regulatory B cells for therapeutic response and survival in contemporary patients with newly diagnosed multiple myeloma[J]. *Front Immunol*, 2021, 12:671904.
- [24] Krejčík J, Casneuf T, Nijhof IS, et al. Daratumumab depletes CD38⁺ immune regulatory cells, promotes T-cell expansion, and skews T-cell repertoire in multiple myeloma[J]. *Blood*, 2016, 128(3):384-394.
- [25] Hegde S, Leader AM, Merad M. MDSC: markers, development, states, and unaddressed complexity[J]. *Immunity*, 2021, 54(5):875-884.
- [26] Wang ZT, Zhang LL, Wang HP, et al. Tumor-induced CD14+HLA-DR (-/low) myeloid-derived suppressor cells correlate with tumor progression and outcome of therapy in multiple myeloma patients[J]. *Cancer Immunol Immunother*, 2015, 64(3):389-399.
- [27] Lee SE, Lim JY, Ryu DB, et al. Circulating immune cell phenotype can predict the outcome of lenalidomide plus low-dose dexamethasone treatment in patients with refractory/relapsed multiple myeloma[J]. *Cancer Immunol Immunother*, 2016, 65(8):983-994.
- [28] Ai LS, Mu SD, Sun CY, et al. Myeloid-derived suppressor cells endow stem-like qualities to multiple myeloma cells by inducing piRNA-823 expression and DNMT3B activation[J]. *Mol Cancer*, 2019, 18(1):88.
- [29] Fernando RC, Mazzotti DR, Azevedo H, et al. Transcriptome analysis of mesenchymal stem cells from multiple myeloma patients reveals downregulation of genes involved in cell cycle progression, immune response, and bone metabolism[J]. *Sci Rep*, 2019, 9(1):1056.
- [30] Xu S, de Veirman K, de Becker A, et al. Mesenchymal stem cells in multiple myeloma: a therapeutic tool or target[J]? *Leukemia*, 2018, 32(7):1500-1514.
- [31] Schinke C, Qu PP, Mehdi SJ, et al. The pattern of mesenchymal stem cell expression is an independent marker of outcome in multiple myeloma[J]. *Clin Cancer Res*, 2018, 24(12):2913-2919.
- [32] Panchabhai S, Kelemen K, Ahmann G, et al. Tumor-associated macrophages and extracellular matrix metalloproteinase inducer in prognosis of multiple myeloma[J]. *Leukemia*, 2016, 30(4):951-954.
- [33] Chen XY, Chen J, Zhang WY, et al. Prognostic value of diametrically polarized tumor-associated macrophages in multiple myeloma[J]. *Oncotarget*, 2017, 8(68):112685-112696.
- [34] Wang H, Hu WM, Xia ZJ, et al. High numbers of CD163⁺ tumor-associated macrophages correlate with poor prognosis in multiple myeloma patients receiving bortezomib-based regimens[J]. *J Cancer*, 2019, 10(14):3239-3245.

(2021-01-18 收稿)

(编辑: 孙喜佳 校对: 张侃)

作者简介

邹瑞基 专业方向为血液肿瘤的诊治与研究。

E-mail: 283208045@qq.com

