

骨髓瘤骨病的发生机制及治疗进展

The pathogenesis and therapeutic advances in myeloma bone disease

朱尊民¹

[关键词] 骨髓瘤骨病;治疗

Key words myeloma bone disease;therapy

doi:10.13201/j.issn.1004-2806.2017.07.007

[中图分类号] R733.3 [文献标志码] C



专家简介:朱尊民,医学博士,主任医师,教授,硕士研究生导师,河南省人民医院血液科副主任。兼任中华医学会血液学分会委员,中国医师协会血液医师分会委员,河南省血液学分会副主任委员。擅长淋巴瘤、骨髓瘤的诊断治疗,及异基因造血干细胞移植治疗恶性血液病。

多发性骨髓瘤(multiple myeloma, MM)是浆细胞的一种恶性克隆性疾病,以患者骨髓中浆细胞恶性增生并分泌大量的单克隆免疫球蛋白为特征。患者就诊时往往伴有骨骼疼痛、骨质疏松、高钙血症、病理性骨折等溶骨性病变,称为骨髓瘤骨病(myeloma bone disease, MBD),MM伴有MBD为70%~80%^[1-5]。MBD的严重程度与患者的疗效及预后密切相关,与没有骨质损害者相比,伴有MBD患者的生活质量更差,肿瘤负荷更高,总生存率更低^[6]。

1 MBD的发病机制

MM引起的骨骼损害并非主要由骨髓瘤细胞直接侵蚀骨质导致,而是骨髓中肿瘤细胞、破骨细胞、成骨细胞及骨基质细胞相互作用,使破骨细胞活性增强或成骨细胞活性减弱,打破了骨吸收与骨形成的平衡状态,引起骨质损伤。

1.1 破骨细胞的活性增加

破骨细胞来源于骨髓单核/巨噬细胞系,是体内唯一具有骨吸收活性的多核细胞。在破骨细胞分化成熟各阶段,都受到大量基因或细胞因子的调节,如PU.1基因、巨噬细胞集落刺激因子、NK-κB受体活化因子配体(RANKL)、NK-κB受体活化因子(RANK)、骨保护素(OPG)等。其中PU.1基因编码分化单核/巨噬细胞系的转录因子,使单核/巨

噬细胞分化为破骨细胞前体细胞^[7];巨噬细胞集落刺激因子在破骨细胞前体细胞分化形成的早期阶段发挥重要作用,是单核/巨噬细胞分化及破骨细胞前体细胞存活与增殖的必需因子^[8];而在破骨细胞前体细胞形成以后,主要受到RANKL/RANK、OPG系统调控。

RANKL/RANK/OPG系统主要由RANKL、RANK和OPG三个因子组成,它们都是肿瘤坏死因子(TNF)家族成员。RANKL主要由成骨细胞和骨基质细胞合成分泌,是RANK的配体,通过与破骨细胞前体细胞上的RANK结合,促进破骨细胞前体细胞分化成熟。RANK主要表达在单核/巨噬细胞系表面,特别是破骨细胞前体细胞,RANKL与RANK结合后将信号传递给TNF受体相关因子6(TRAF6),TRAF6激活NF-κB复合物,释放p50亚基进入胞核,p50可作用于DNA的顺式调控区域,启动基质金属蛋白酶、组织蛋白酶K和酸性磷酸酶等基因的表达,活化破骨细胞^[9]。OPG主要表达于成骨细胞表面,是RANKL的诱骗剂,竞争性结合RANKL,阻断RANKL/RANK信号通路。

MM细胞可直接分泌IL-1、IL-6、TNF,也可作用于骨基质细胞,使其分泌IL-1β、IL-6、IL-11、TNF、RANKL、巨噬细胞集落刺激因子、MIP-1α等,这些细胞因子被称为破骨细胞激活因子,其可诱导成骨细胞分泌RANKL,升高RANKL/OPG比值,而破骨细胞的活性主要取决于RANKL/

¹河南省人民医院血液科(郑州,450003)

通信作者:朱尊民, E-mail: zhuzm1964@163.com

OPG 比值的大小。

脑源性神经营养因子(BDNF)是神经营养因子家族的一员,参与了神经元细胞的生长、存活及分化,同时 BDNF 在 MM 患者中高表达,其水平与 MM 疾病的进展情况相关^[10]。体外研究发现,在 RANKL 存在的情况下,BDNF 能促进破骨细胞的形成^[10]。也有研究报道骨髓微环境中的基质细胞及间充质干细胞上有 BDNF 的受体 TrkB^[11],BDNF 与 TrkB 结合后激活 MAPK 和 PI3K/AKT 信号通路^[12],而 MAPK 和 PI3K/AKT 信号通路参与了骨髓基质细胞及间充质干细胞 RANKL 表达的调节。

1,25-(OH)₂D₃ 对成骨细胞和破骨细胞均有调节作用,生理剂量下主要是促进成骨细胞增殖和骨基质形成;而高浓度 1,25-(OH)₂D₃ 则是一种很强的骨吸收刺激因子,浓度越高,诱导破骨细胞分化成熟的能力就越强^[13]。有报道在骨髓细胞培养中,单核前体细胞募集、融合形成破骨细胞样细胞的能力与 1,25-(OH)₂D₃ 的浓度呈正相关,并认为 D₃ 可能直接作用于单核前体细胞上的相关受体,促进形成破骨细胞。

CCL3(C-C motif chemokine ligand 3)是一种炎症趋化因子,高水平的 CCL3 与 MBD 的形成及低生存率密切相关。CCL3 可与破骨细胞上的鸟苷酸偶联蛋白 CCR1、CCR5 结合,激活 ERK 和 AKT 信号通路,调节破骨细胞的分化,特别是伴有染色体 t(4;14)的 MM 患者,高表达 FGFR3,致使 CCL3 基因表达上调,更易出现骨质损伤^[14]。在 MM 瘤龕中,CCL3 主要来自于 MM 细胞及破骨细胞的分泌,其不仅可以活化破骨细胞,还可以促进 MM 细胞的迁移和存活^[15],甚至可以结合成骨细胞上的相关受体,下调成骨细胞转录因子,抑制成骨细胞的活化^[16]。

1.2 成骨细胞的活性被抑制

成骨细胞的活性在 MBD 患者中报道不一,多数研究认为其活性减低。国内有报道称骨组织活检发现 MBD 患者成骨细胞的数量和活性明显减低,而血清中碱性磷酸酶活性及降钙素含量多无升高^[4,17]。

在成骨细胞分化成熟的过程中,Wnt 信号途径发挥决定性作用^[18]。Wnt1/3a 通过激活经典的 Wnt/ β -catenin 信号通路,活化 TCF/LEF 转录因子,诱导下游基因表达^[19]。 β -catenin 是 Wnt 信号通路诱导成骨细胞分化成熟的关键因子,而 MM 细胞分泌可溶性的 DKK-1 蛋白,DKK-1 通过与成骨细胞表面的 LRP5 和 LRP6 作用,抑制 β -catenin^[18],减低成骨细胞的活性。冯晓燕等^[20]报道 MBD 患者血清中的 DKK-1 水平明显高于无骨病者,且骨骼损害越严重的患者,DKK-1 越高。Kai-

ser 等^[21]检测了 33 例意义未明的单克隆免疫球蛋白增多症(MGUS)和 184 例有症状 MM 患者血清中的 DKK-1 浓度,结果显示有症状 MM 患者血清中的 DKK-1 含量高于 MGUS 患者,且 DKK-1 的含量与骨质损害的程度呈正相关。动物实验也证实,利用 DKK-1 抗体治疗骨髓瘤小鼠可明显抑制 MBD 进展^[22]。

MM 细胞还能产生一种 syndecan-1(CD138)跨膜糖蛋白,此蛋白能下调成骨细胞的 OPG mRNA 表达,引起 OPG 分泌减少,还可以与 OPG 的肝素结合域结合,介导 OPG 进入细胞内并被溶酶体降解,进而改变 RANKL/OPG 比值,打破骨平衡状态。

2 MBD 的治疗

以双膦酸盐为主的药物治疗、放疗及手术治疗是目前治疗 MBD 的主要手段,在一定程度上可以改善患者症状,但效果尚不理想。近年来研究发现蛋白酶体抑制剂、免疫调节剂和一些靶向治疗药物可有效抑制骨吸收,促进骨生成。

2.1 双膦酸盐

双膦酸盐是焦磷酸盐分子的稳定类似物,不仅可以阻断破骨细胞介导的骨质破坏,还可抑制其分化成熟,甚至可以抑制肿瘤细胞扩散、浸润和黏附于骨基质^[23]。但双膦酸盐也能抑制新血管生成,减少骨内血管新生,不利于骨骼损伤的恢复;随着双膦酸盐使用剂量的累积,还将导致一定毒副作用,如颌骨坏死、肾脏衰竭等,限制了其长期应用。

2.2 硼替佐米

硼替佐米是一种蛋白酶体抑制剂,既有强大的抗肿瘤作用,又能抑制破骨细胞的分化成熟^[24],同时也能增加成骨细胞的活性^[25]。NF- κ B 在破骨细胞的形成中发挥关键作用,硼替佐米可通过抑制 NF- κ B 活性,减少 OPG/RANKL/RANK 系统介导的破骨细胞活化。Terpos 等^[24]应用硼替佐米治疗 34 例复发 MM 患者,治疗后 sRANKL 的水平显著下降。也有研究报道硼替佐米可降低 MBD 患者 DKK-1 的表达,增加成骨细胞的数量^[26]。研究显示^[24],应用硼替佐米治疗有效的 MM 小鼠骨密度增加;而应用地塞米松治疗有效的小鼠,骨密度没有增加。

2.3 免疫调节剂

免疫调节剂可以下调转录因子 PU.1 表达,阻断破骨细胞的形成,但对成骨细胞的影响报道较少。Terpos 等^[27]应用沙利度胺联合地塞米松治疗 35 例难治/复发 MM 患者,3 个月后血清中的 β -CTX 和 TRACP-5b 明显减低,6 个月后 sRANKL 水平和 sRANKL/OPG 比例也降低,但治疗过程中血清骨源性碱性磷酸酶水平无明显变化,表明沙利度胺不影响新骨形成,这与国内鲍立等^[26]的报

道基本一致。

2.4 靶向治疗药物

Denosumab(AMG162)是一种人 RANKL 的单克隆抗体,可以模拟内源性 OPG,特异地结合 RANKL,阻断 OPG/RANKL/RANK 通路;临床试验证实^[28] Denosumab 可应用于绝经后的骨质疏松、MBD 和骨转移瘤的治疗,具有高效、低毒的特点,且下颌骨坏死的比例明显低于双磷酸盐,但其对肿瘤的抑制作用不明显。BHQ880 是一种 DKK-1 抗体,可阻断 DKK-1 对 β -catenin/Wnt 的抑制,恢复成骨细胞的活性;组织病理证实 DKK-1 抗体使小鼠体内成骨细胞数量增多而破骨细胞数量减少^[29]。Nguyen 等进行的体外研究显示, P38 α -MAPK 抑制剂 SCIO-469 可以抑制骨髓间质细胞分泌 IL-6,降低破骨细胞活性,减少 MM 细胞增殖。MIP-1 α 主要通过 CCR1 受体活化破骨细胞,又能促进骨髓瘤细胞的增殖和转移,Vallet 等^[30] 研究发现,MLN3897(特异性 CCR1 抑制剂)可通过下调 c-fos 表达,阻断破骨细胞的分化;在 MM 动物模型中,使用 MIP-1 α 抗体后血清中 MIP-1 α 的水平明显下降,骨骼损害也有所减轻,提示 MIP-1 α 抗体可以治疗 MBD。

综上所述,MM 细胞可直接分泌或刺激骨基质细胞分泌破骨细胞激活因子,导致成骨细胞分泌 RANKL 增加,OPG 减少,RANKL/OPG 比值升高,破骨细胞活化;同时 MM 细胞还可以分泌成骨细胞活性抑制因子(如 DKK-1),减弱成骨细胞活性;破骨细胞活性增强及成骨细胞活性减弱共同导致了 MBD 的发生。在 MBD 的治疗方面,除了双磷酸盐外,硼替佐米、免疫调节剂等药物也有不错的疗效,一些靶向治疗药物也表现出了良好的应用前景。

参考文献

- [1] 王辰,王建安,黄从新,等. 内科学[M]. 3 版. 北京:人民卫生出版社,2015:863—872.
- [2] 胡豫,孙春艳. 多发性骨髓瘤的诊断进展[J]. 临床血液学杂志,2012,25(7):406—409.
- [3] 李斯丹,徐燕,邱录贵,等. 多发性骨髓瘤骨病的临床特点分析[J]. 中华血液学杂志,2010,31(4):228—232.
- [4] 褚彬,陆敏秋,吴梦青,等. 多发性骨髓瘤骨病临床特点及监测骨代谢标志物的临床意义[J]. 中华医学杂志,2016,96(18):1424—1429.
- [5] O'Donnell EK, Raje NS. Myeloma bone disease: pathogenesis and treatment[J]. Clin Adv Hematol Oncol, 2017,15:285—295.
- [6] Dotterweich J, Schlegelmilch K, Keller A, et al. Contact of myeloma cells induces a characteristic transcriptome signature in skeletal precursor cells-implications for myeloma bone disease[J]. Bone, 2016, 93: 155—166.
- [7] Ishiyama K, Yashiro T, Nakano N, et al. Involvement of PU. 1 in NFATc1 promoter function in osteoclast development[J]. Allergol Int, 2015,64:241—247.
- [8] Kim HJ, Kang WY, Seong SJ. Follistatin-like 1 promotes osteoclast formation via RANKL mediated NF- κ B activation and M-CSF-induced precursor proliferation[J]. Cell Signal, 2016,28:1137—1144.
- [9] Lamothe B. TRAF6 ubiquitin ligase is essential for RANKL signaling and osteoclast differentiation[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2007, 359: 1044—1049.
- [10] Sun CY, Chu ZB, She XM, et al. Brain-derived neurotrophic factor is a potential osteoclast stimulating factor in multiple myeloma[J]. Int J Cancer, 2012, 130: 827—836.
- [11] Yaghoobi MM, Mowla SJ. Differential gene expression pattern of neurotrophins and their receptors during neuronal differentiation of rat bone marrow stromal cells[J]. Neurosci Lett, 397:149—154.
- [12] Kumamaru E, Numakawa T, Adachi N, et al. Glucocorticoid suppresses BDNF-stimulated MAPK/ERK pathway via inhibiting interaction of Shp2 with TrkB[J]. FEBS Lett, 2011,585:3224—3228.
- [13] 张萌萌. 生命、骨骼、维生素 D3[J]. 中国骨质疏松杂志,2016,22(11):1496—1500.
- [14] Masih-Khan E, Trudel S, Heise C, et al. MIP-1 α (CCL3) is a downstream target of FGFR3 and RAS-MAPK signaling in multiple myeloma [J]. Blood, 2006,108:3465—3471.
- [15] Lentzsch S, Gries M, Janz M, et al. Macrophage inflammatory protein 1- α (MIP-1 α) triggers migration and signaling cascades mediating survival and proliferation in multiple myeloma (MM) cells [J]. Blood, 2003,101:3568—3573.
- [16] Vallet S, Pozzi S, Patel K, et al. A novel role for CCL3 (MIP-1 α) in myeloma-induced bone disease via osteocalcin downregulation and inhibition of osteoblast function[J]. Leukemia, 2011,25:1174—1181.
- [17] 彭凤平,付蓉,刘惠,等. 血清骨代谢物检测在骨髓瘤骨病诊断和病情监测中的意义[J]. 中华医学杂志, 2015,95(42):3436—3439.
- [18] Eda H, Santo L, Wein MN, et al. Regulation of sclerostin expression in multiple myeloma by Dkk-1: A potential therapeutic strategy for myeloma bone disease[J]. J Bone Miner Res, 2016,31:1225—1234.
- [19] Walker RE, Lawson MA, Buckle CH, et al. Myeloma bone disease: pathogenesis, current treatments and future targets[J]. Br Med Bull, 2014,111:117—138.
- [20] 冯晓燕,邓书会,安刚,等. 血清 DKK1 检测在多发性骨髓瘤及其骨病中的应用[J]. 中华血液学杂志, 2015,36(8):682—685.
- [21] Kaiser M, Mieth M, Liebisch P, et al. Serum concentrations of DKK-1 correlate with the extent of bone

- disease in patients with multiple myeloma[J]. *Eur J Haematol*, 2008, 80: 490—494.
- [22] 马军. 多发性骨髓瘤骨病的预防及治疗[J]. *中华血液学杂志*, 2013, 34(4): 292—294.
- [23] 中华医学会血液学分会. 多发性骨髓瘤骨病诊治指南[J]. *中华血液学杂志*, 2011, 32(10): 721—723.
- [24] Terpos E, Sezer O, Croucher P, et al. Myeloma bone disease and proteasome inhibition therapies [J]. *Blood*, 2007, 110: 1098—1104.
- [25] 高珊, 付蓉, 邵宗鸿. 成骨细胞与骨髓瘤骨病[J]. *临床血液学杂志*, 2014, 27(22): 994—997.
- [26] 鲍立, 卢锡京, 张晓辉, 等. 不同治疗方案对多发性骨髓瘤患者骨病的影响[J]. *中华血液学杂志*, 2011, 32(4): 221—225.
- [27] Terpos E, Mihou D, Szydlo R, et al. The combination of intermediate doses of thalidomide with dexamethasone is an effective treatment for patients with refractory/relapsed multiple myeloma and normalizes ab-
- normal bone remodeling, through the reduction of sRANKL/osteoprotegerin ratio[J]. *Leukemia*, 2005, 19: 1969—1976.
- [28] Henry DH, Costa L, Goldwasser F, et al. Randomized, double-blind study of denosumab versus zoledronic acid in the treatment of bone metastases in patients with advanced cancer (excluding breast and prostate cancer) or multiple myeloma[J]. *J Clin Oncol*, 2011, 29: 1125—1132.
- [29] Yaccoby S, Ling W, Zhan F, et al. Antibody based inhibition of DKK1 suppresses tumor-induced bone resorption and multiple myeloma growth in vivo[J]. *Blood*, 2007, 109: 2106—2111.
- [30] Vallet S, Raje N, Ishitsuka K, et al. MLN3897, a novel CCR1 inhibitor, impairs osteoclastogenesis and inhibits the interaction of multiple myeloma cells and osteoclasts[J]. *Blood*, 2007, 110: 3744—3752.

(收稿日期: 2017-06-05)

欢迎订阅《临床血液学杂志》

本刊国内外公开发行人, 现为月刊, 大 16 开本, 每期定价 15.00 元, 全年价 180.00 元。逢单月为“血液学”专辑(邮发代号: 38—169), 逢双月为“输血与检验”专辑(邮发代号: 38—171), 两专辑可分开订阅。全国各地邮局均可订阅。

《临床血液学杂志》编辑部