

# Daratumumab 在新诊断不适合移植及复发难治 多发性骨髓瘤治疗的 Meta 分析

郭怀鹏<sup>1</sup> 康蕾<sup>1</sup> 刘聪<sup>1</sup> 周柰岑<sup>1</sup> 刘英<sup>1</sup> 崔栋<sup>1</sup> 刘利<sup>1</sup>

**[摘要]** **目的:**系统评价 Daratumumab 治疗新诊断不适合移植及复发难治多发性骨髓瘤(MM)的疗效和安全性,以探索 MM 新的治疗方案。**方法:**计算机检索 PubMed, Embase, Cochrane Library, OVID, Web of Science, Wanfang, CNKI 等电子数据库,检索时限为从建库至 2020 年 11 月。收集 Daratumumab 组对比其他疗法治疗新诊断不适合移植及复发难治 MM 的随机对照试验。由两位评论员按照 Cochrane 系统评价的方法,分别进行资料提取、质量评价,并交叉核对,RevMan 5.3 软件和 Stata 15.1 软件进行 Meta 分析。**结果:**共纳入 5 项研究,共 2964 例 MM 患者,其中 3 项研究是关于复发难治 MM,纳入 1521 例患者;2 项研究是关于新诊断不适合移植 MM,纳入 1443 例患者。在疗效方面,Daratumumab 组较对照组,新诊断不适合移植 MM 亚组和复发难治 MM 亚组,严格意义的完全缓解、完全缓解、总反应率、12 个月无进展生存时间均明显提高。在安全性方面,Daratumumab 组较对照组,新诊断不适合移植 MM 亚组和复发难治 MM 亚组,3 级及以上的血小板减少发生率、淋巴细胞减少发生率、中性粒细胞减少发生率,上呼吸道感染发生率比较差异均无统计学意义,Daratumumab 组输注反应发生率为 43%。**结论:**对于新诊断不适合移植及复发难治 MM,Daratumumab 组与其他疗法比较,严格意义的完全缓解、完全缓解、总反应率、12 个月无进展生存时间均明显提高,3 级及以上的血小板减少发生率、淋巴细胞减少发生率、中性粒细胞减少发生率、上呼吸道感染发生率均无明显升高,输注反应发生率较高,但可控。

**[关键词]** 多发性骨髓瘤;Daratumumab;达雷妥尤单抗

**DOI:**10.13201/j.issn.1004-2806.2021.11.010

**[中图分类号]** R733.3 **[文献标志码]** A

## The efficacy and safety of Daratumumab in the treatment of patients with ineligible for stem-cell transplantation and relapsed or refractory multiple myeloma: a Meta-analysis

GUO Huai-peng KANG Lei LIU Cong ZHOU Naicen LIU Ying CUI Dong LIU Li  
(The Second Affiliated Hospital of Air Force Medical University, Xi'an, 710083, China)

Corresponding author: LIU Li, E-mail: liuli@medmail.com.cn

**Abstract Objective:** To systematically review the efficacy and safety of Daratumumab monoclonal antibody in the treatment of ineligible for stem-cell transplantation and relapsed or refractory multiple myeloma(MM), in order to find effective and safe treatment options for MM patients. **Methods:** A comprehensive search was conducted until November 2020. Two reviewers collected a randomized controlled trial about Daratumumab in the treatment of patients with ineligible for stem-cell transplantation and relapsed or refractory MM. Revman 5.3 software and Stata 15.1 software were used for statistical analysis. **Results:** A total of 5 studies were included, with 2964 patients enrolled, 3 studies about relapsed or refractory MM, including 1521 patients, 2 studies about ineligible for stem-cell transplantation MM, including 1443 patients. The results of Meta-analysis showed that the treatment plan with Daratumumab could significantly increase the sCR, CR, ORR, 12 months PFS either relapsed or refractory MM group or ineligible for stem-cell transplantation MM group. There were no significant differences in the degrade  $\geq 3$  thrombocytopenia rate, the degrade  $\geq 3$  lymphopenia rate, the degrade  $\geq 3$  neutropenia rate, and upper respiratory tract infection rate. **Conclusion:** In ineligible for stem-cell transplantation and relapsed or refractory MM, the treatment plan with Daratumumab is effective and safe.

**Key words** multiple myeloma; Daratumumab; Darzalex

多发性骨髓瘤(multiple myeloma, MM)是浆细胞克隆性增殖的恶性疾病,以浆细胞异常增生伴有单克隆免疫球蛋白和(或)轻链过度生成成为特点,最终导致终末器官损伤。常见的临床症状包括骨髓瘤相关器官功能损伤,即“CRAB”症状(血钙增

高、肾功能损害、贫血、骨病)以及继发淀粉样变性等相关表现<sup>[1]</sup>。据统计,MM 的发生约占血液恶性肿瘤的 10%,全球每年确诊人数超过 10 万,且发病率仍呈上升趋势<sup>[2]</sup>。根据中国医学科学院血液病医院统计的 432 例 MM 患者,中国 MM 的发病年龄高峰为 55~65 岁,中位发病年龄为 57 岁<sup>[3]</sup>。

在 20 世纪 60 年代早期,首次报道了美法仑治

<sup>1</sup>空军军医大学第二附属医院(西安,710083)

通信作者:刘利, E-mail: liuli@medmail.com.cn

疗 MM,致使对美法仑敏感的 MM 患者总生存(OS)达 2 年以上。在 20 世纪 80 年代后期,MM 的治疗有了进一步发展。自体造血干细胞移植的出现,将 OS 提高至 3 年以上。自 2000 年以来,新药的不断问世给 MM 的治疗带来了迅猛的发展,蛋白酶体抑制剂硼替佐米(Bortezomib)和免疫调节药物来那度胺(Lenalidomide)的出现,使患者的中位生存时间延长到 6~7 年<sup>[4]</sup>。自 2010 年后,FDA 陆续批准多种用于 MM 治疗的新药,包括第二代蛋白酶体抑制剂[卡非佐米(Carfilzomib)、伊沙佐米(Ixazomib)]、第三代免疫调节药物泊马度胺(Pomalidomide)、CD38 单抗(达雷妥尤单抗,Daratumumab)及 CD319 单抗(埃罗妥珠单抗,Elotuzumab)等。Daratumumab 是人源化抗 CD38 IgG κ 单克隆抗体,通过多种免疫介导的作用机制杀灭肿瘤细胞<sup>[5]</sup>。2019 年,全球首个 CD38 单克隆抗体靶向药物 Daratumumab 在中国获批上市,标志着 MM 进入免疫治疗时代,为复发难治多发性骨髓瘤(relapsed or refractory multiple myeloma, RRMM)患者带来了新希望。近年来,也有 Daratumumab 用于新诊断 MM(newly diagnosed multiple myeloma, NDMM)的文献报道。我们进行了系统的回顾和荟萃分析,以评价 Daratumumab 在新诊断不适合移植及复发难治 MM 患者的疗效。

## 1 资料与方法

### 1.1 检索策略

以“Multiple Myeloma(MM)”、“Daratumumab”、“Darzalex”为英文检索词,以“多发性骨髓瘤”、“Daratumumab”、“达雷妥尤单抗”为中文检索词,利用主题词与自由词相结合,检索 PubMed, Embase, Cochrane Library, OVID, Web of Science, Wanfang, CNKI 等电子数据库,收集符合纳入标准的研究。检索时限为建立数据库至 2020 年 11 月,手工检索会议资料和追溯纳入文献的参考文献。遵循 PRISMA (Preferred reporting items for systematic reviews and meta-Analyses)声明来报告我们的结果<sup>[6]</sup>。

### 1.2 文献纳入与排除标准

**1.2.1 纳入标准** ①研究对象:国内外公开发表的新诊断不适合移植(自体造血干细胞移植和异基因造血干细胞移植)及复发难治 MM;②文献类型:临床随机对照试验(RCT);③干预措施:试验组采用 Daratumumab 组成的治疗方案,对照组采用非 Daratumumab 组成的治疗方案。

**1.2.2 排除标准** ①研究数据不能利用;②重复发表文献;③非 RCT 文献、综述、回顾性分析、个案报道等。

### 1.3 文献筛选及资料提取

由两名研究者独立从纳入的文献中提取数据,

根据文献选择及排除标准,交叉核对,对符合研究的则纳入,如有异议,由第三位研究者协助解决。基本数据包括:第一作者,发表年份,患者数量,年龄,性别,干预措施及结局指标等。如果在多个研究中出现相同或重叠的数据,则仅包括最近的或质量较高的研究。

### 1.4 文献质量评价

根据 Cochrane 风险偏倚评估工具,对纳入文献质量评估。包括是否采用随机分配、分配方案、是否参与者盲发、患者及相关个人是否盲法、数据有无缺失、有无选择性报告及其他方面的偏倚,具体结果评价为低风险、不明风险、高风险。

### 1.5 统计学处理

使用 RevMan 5.3 软件和 Stata 15.1 软件进行 Meta 分析,二分类变量采用比值比(odds ratio, OR)作为分析统计量,采用 95% 可信区间(confidence interval, CI)。对纳入文献进行异质性检验,应用  $\chi^2$  检验评价,并通过  $I^2$  判定异质性,若  $I^2 < 50\%$ ,研究间异质性较小,采用固定效应模型合并分析;若  $I^2 \geq 50\%$ ,各研究间异质性较大,分析异质性产生的原因,可行亚组分析、敏感性分析等进一步探讨异质性来源,采用随机效应模型或只行描述性分析。

## 2 结果

### 2.1 文献筛选结果

初检共获得相关文献 1421 篇,经逐层筛选,最终纳入 5 篇文献<sup>[7-11]</sup>。文献筛选流程及结果见图 1。

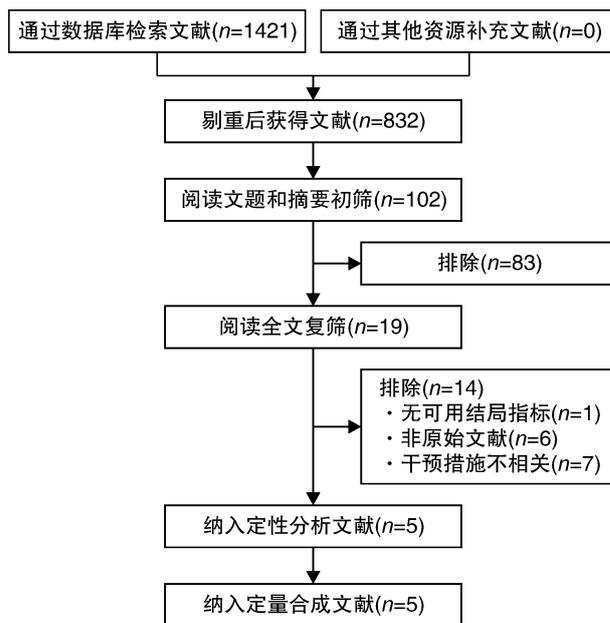


图 1 文献筛选流程及结果

### 2.2 文献特征

本次 Meta 分析纳入 5 项研究,共 2964 例 MM

患者,3 项研究是关于 RRMM,纳入 1521 例患者;2 项研究是关于不适合移植 NDMM,纳入 1443 例患者。纳入研究的基本信息见表 1。

2.3 Daratumumab 治疗 MM 疗效的 Meta 分析

2.3.1 严格意义的完全缓解(sCR) 4 项研究报告了 sCR,Dimopoulos、Palumbo 两项研究人群为 RRMM,无统计学异质性( $I^2 = 0$ ),固定效应模型

显示 Daratumumab 组较其他疗法治疗 RRMM 患者的 sCR 明显提高( $OR = 2.70, 95\% CI 1.66 \sim 4.39, P < 0.0001$ );Facon、Mateos 两项研究人群为 NDMM,无统计学异质性( $I^2 = 0$ ),固定效应模型显示 Daratumumab 组较其他疗法治疗 NDMM 患者的 sCR 提高( $OR = 2.96, 95\% CI 2.19 \sim 4.00, P < 0.00001$ )(图 2)。

表 1 纳入研究的基本特征

Table with 8 columns: 纳入研究 (发表年份), 纳入患者/例 (试验组, 对照组), 平均年龄/岁 (试验组, 对照组), 中位已治疗次数 (试验组, 对照组), ECOG 评分 (试验组, 对照组), 用药方案 (试验组, 对照组), 疗程, 随访时间/月. Rows include Dimopoulos (2020), Dimopoulos (2016), Palumbo (2016), Facon (2019), and Mateos (2018).

△用药方案包括 D:Daratumumab;M:马法兰;V/B:硼替佐米;P:泼尼松;k:卡非佐米;d/dex:地塞米松;R:来那度胺。

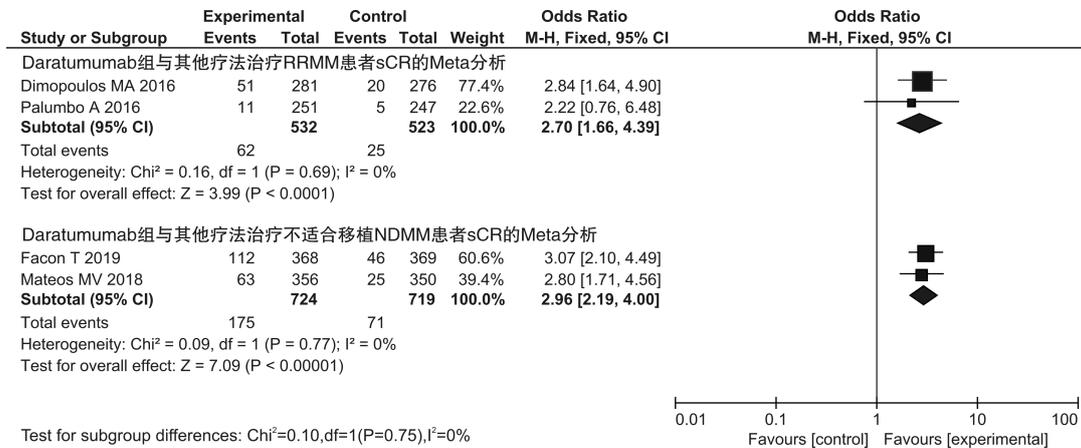


图 2 Daratumumab 组较其他疗法治疗 MM 患者 sCR 的 Meta 分析

2.3.2 完全缓解(CR) 4 项研究报告了 CR,Dimopoulos、Palumbo 两项研究人群为 RRMM,无统计学异质性( $I^2 = 0$ ),固定效应模型显示 Daratumumab 组较其他疗法治疗 RRMM 患者的 CR 明显提高( $OR = 2.41, 95\% CI 1.67 \sim 3.47, P < 0.00001$ );Facon、Mateos 两项研究人群为 NDMM,无统计学异质性( $I^2 = 0$ ),固定效应模型显示 Daratumumab 组较其他疗法治疗 NDMM 患者的 CR 明显提高( $OR = 1.47, 95\% CI 1.12 \sim 1.93, P = 0.006$ )(图 3)。

2.3.3 总反应率(ORR) 4 项研究报告了 ORR, Dimopoulos、Palumbo 两项研究人群为 RRMM,无

统计学异质性( $I^2 = 44\%$ ),固定效应模型显示 Daratumumab 组较其他疗法治疗 RRMM 患者的 ORR 明显提高( $OR = 3.04, 95\% CI 2.21 \sim 4.17, P < 0.00001$ );Facon、Mateos 两项研究人群为 NDMM,无统计学异质性( $I^2 = 0$ ),固定效应模型显示 Daratumumab 组较其他疗法治疗 NDMM 患者的 ORR 提高( $OR = 2.88, 95\% CI 2.11 \sim 3.94, P < 0.00001$ )(图 4)。

2.3.4 无进展生存时间(PFS) 4 项研究报告了 12 个月 PFS,Dimopoulos、Palumbo 两项研究人群为 RRMM,无统计学异质性( $I^2 = 0$ ),固定效应模型显示 Daratumumab 组较其他疗法治疗 RRMM

患者 12 个月 PFS 明显提高 ( $OR = 3.74, 95\% CI 2.85 \sim 4.92, P < 0.000 01$ ); Facon、Mateos 两项研究人群为 NDMM, 无统计学异质性 ( $I^2 = 0$ ), 固定

效应模型显示 Daratumumab 组较其他疗法治疗 NDMM 患者 12 个月 PFS 明显提高 ( $OR = 1.93, 95\% CI 1.46 \sim 2.56, P < 0.000 01$ ) (图 5)。

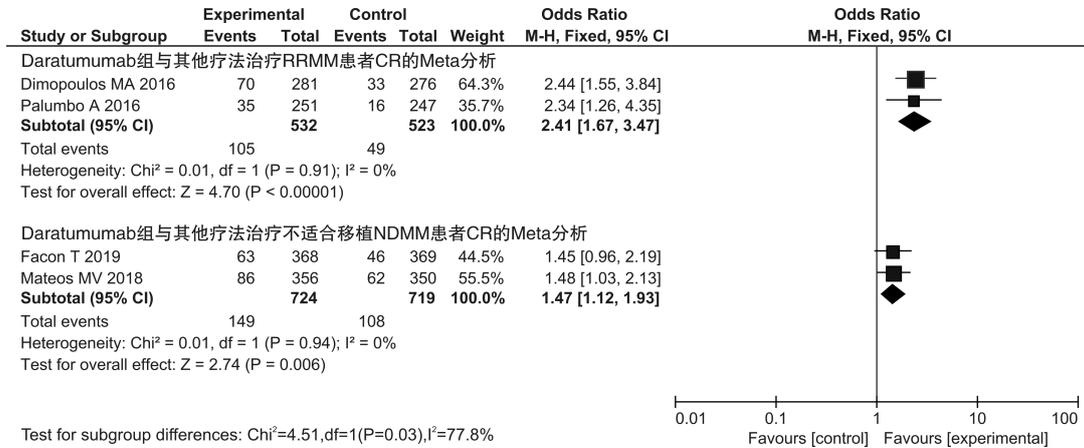


图 3 Daratumumab 组较其他疗法治疗 MM 患者 CR 的 Meta 分析

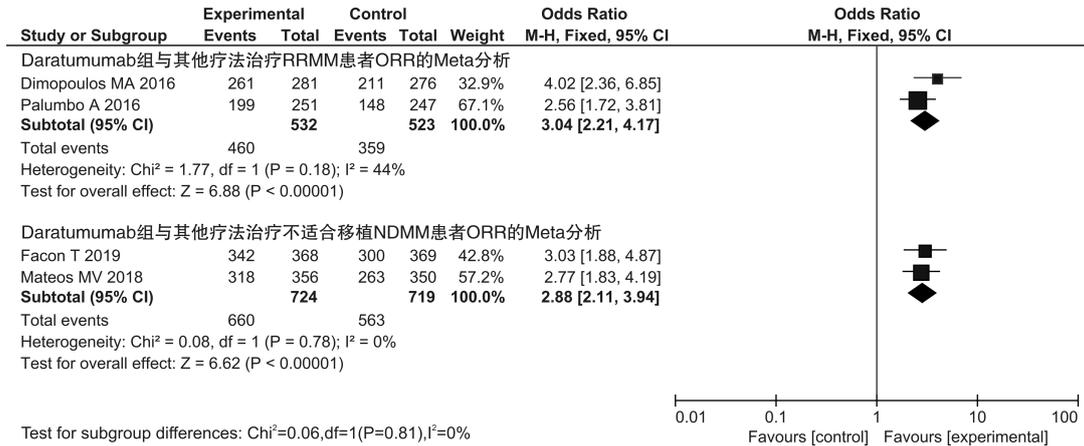


图 4 Daratumumab 组较其他疗法治疗 MM 患者 ORR 的 Meta 分析

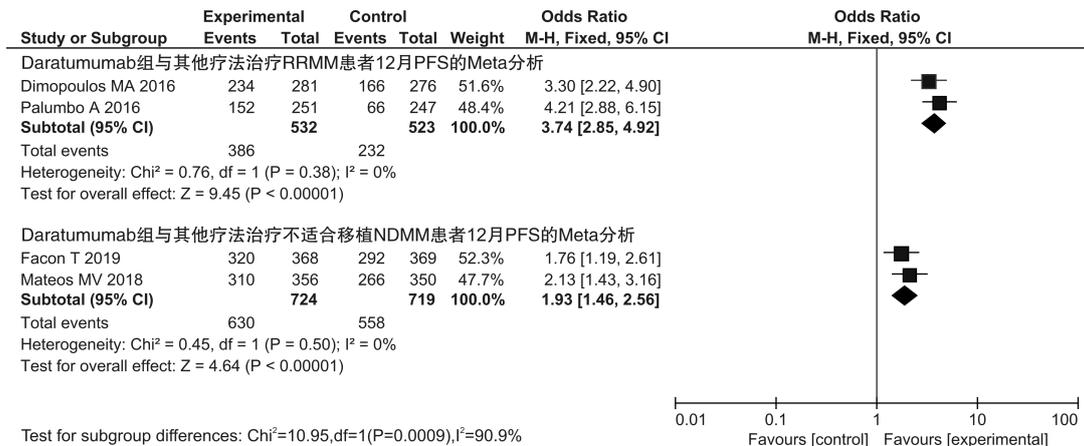


图 5 Daratumumab 组较其他疗法治疗 MM 患者 12 个月 PFS 的 Meta 分析

## 2.4 Daratumumab 治疗 MM 安全性的 Meta 分析

### 2.4.1 血小板减少 4 项研究报告了 3 级及以上血小板减少发生率, Dimopoulos (2020)、Dimopou-

los (2016)、Palumbo 三项研究人群为 RRMM, 有显著统计学异质性 ( $I^2 = 94\%$ ), 随机效应模型显示 Daratumumab 组较其他疗法治疗 RRMM 患者 3 级及以上血小板减少发生率差异无统计学意义

( $OR = 0.80, 95\%CI 0.29 \sim 2.18, P = 0.66$ ); Mateos 研究人群为 NDMM, 随机效应模型显示 Daratumumab 组较其他疗法治疗 NDMM 患者 3 级及以上血小板减少发生率差异无统计学意义 ( $OR = 0.82, 95\%CI 0.60 \sim 1.12, P = 0.21$ ) (图 6)。

**2.4.2 淋巴细胞减少** 4 项研究报告了 3 级及以上淋巴细胞减少发生率, Dimopoulos (2020)、Dimopoulos (2016)、Palumbo 三项研究人群为 RRMM, 有显著统计学异质性 ( $I^2 = 85\%$ ), 随机效

应模型显示 Daratumumab 组较其他疗法治疗 RRMM 患者 3 级及以上淋巴细胞减少发生率差异无统计学意义 ( $OR = 1.48, 95\%CI 0.49 \sim 4.45, P = 0.49$ ); Mateos 研究人群为 NDMM, 随机效应模型显示 Daratumumab 组较其他疗法治疗 NDMM 患者 3 级及以上淋巴细胞减少发生率差异无统计学意义 ( $OR = 0.73, 95\%CI 0.50 \sim 1.08, P = 0.11$ ) (图 7)。

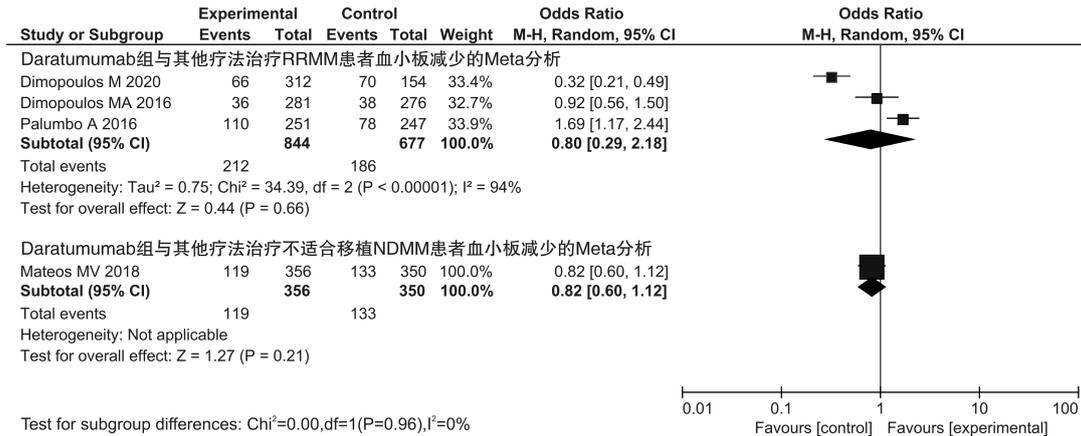


图 6 Daratumumab 组较其他疗法治疗 MM 患者血小板减少发生率的 Meta 分析

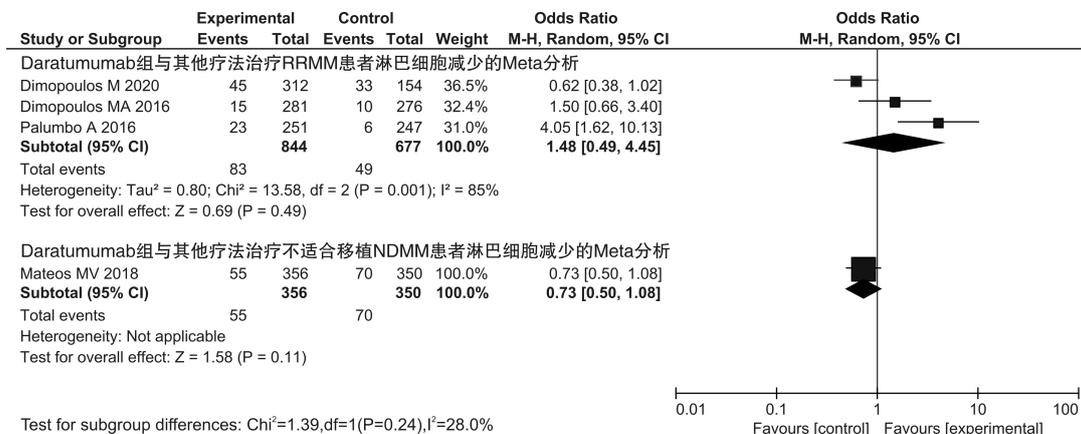


图 7 Daratumumab 组较其他疗法治疗 MM 患者淋巴细胞减少发生率的 Meta 分析

**2.4.3 中性粒细胞减少** 5 项研究报告了 3 级及以上中性粒细胞减少发生率, Dimopoulos (2020)、Dimopoulos (2016)、Palumbo 三项研究人群为 RRMM, 有显著统计学异质性 ( $I^2 = 94\%$ ), 随机效应模型显示 Daratumumab 组较其他疗法治疗 RRMM 患者 3 级及以上中性粒细胞减少发生率差异无统计学意义 ( $OR = 1.37, 95\%CI 0.46 \sim 4.08, P = 0.57$ ); Facon、Mateos 两项研究人群为 NDMM, 有显著统计学异质性 ( $I^2 = 88\%$ ), 随机效应模型显示 Daratumumab 组较其他疗法治疗 NDMM 患者 3 级及以上中性粒细胞减少发生率差异无统计学意义 ( $OR = 1.34, 95\%CI 0.73 \sim 2.45,$

$P = 0.34$ ) (图 8)。

**2.4.4 上呼吸道感染** 4 项研究报告了上呼吸道感染发生率, Dimopoulos (2020)、Dimopoulos (2016)、Palumbo 三项研究人群为 RRMM, 无统计学异质性 ( $I^2 = 0$ ), 固定效应模型显示 Daratumumab 组较其他疗法治疗 RRMM 患者上呼吸道感染发生率差异无统计学意义 ( $OR = 1.59, 95\%CI 0.63 \sim 4.00, P = 0.32$ ); Mateos 一项研究人群为 NDMM, 随机效应模型结果显示 Daratumumab 组较其他疗法治疗 NDMM 患者上呼吸道感染发生率差异无统计学意义 ( $OR = 1.38, 95\%CI 0.44 \sim 4.40, P = 0.58$ ) (图 9)。

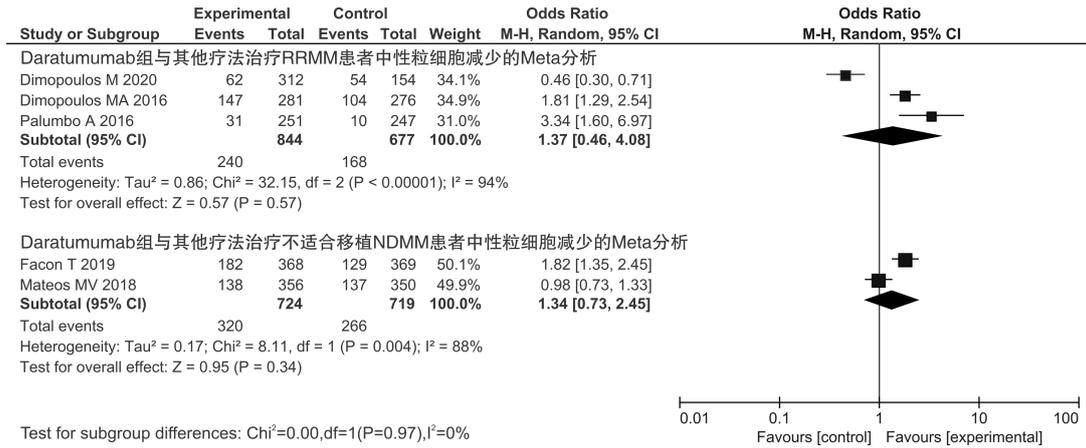


图 8 Daratumumab 组较其他疗法治疗 MM 患者中性粒细胞减少发生率的 Meta 分析

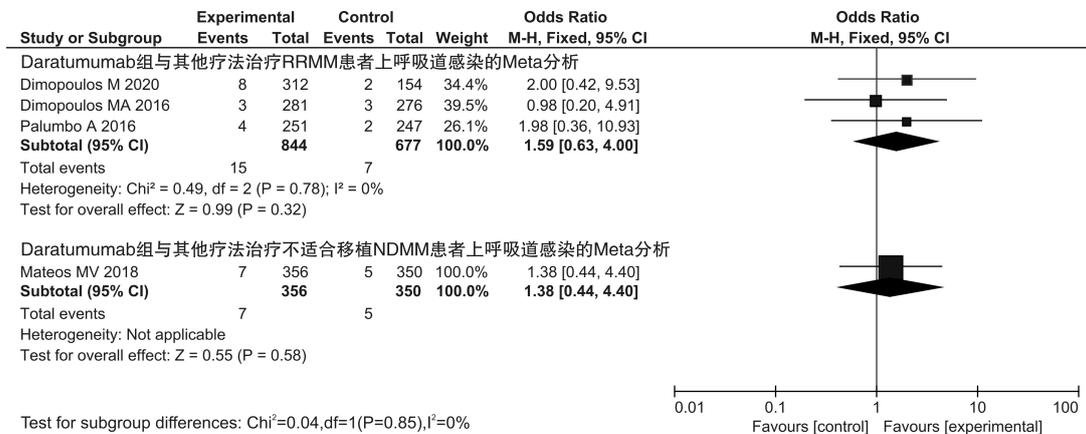


图 9 Daratumumab 组较其他疗法治疗 MM 患者上呼吸道感染发生率的 Meta 分析

2.4.5 输注反应 3 项研究报告了输注反应发生率, Dimopoulos 研究人群为 RRMM, Facon、Mateos 两项研究人群为 NDMM, 无统计学异质性 ( $I^2 = 0$ ), 固定效应模型显示 Daratumumab 组治疗 RRMM 和 NDMM 患者总的输注反应发生率为 43% (图 10)。

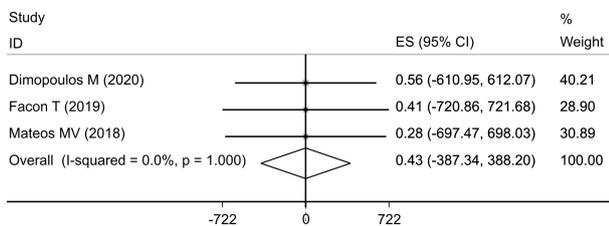


图 10 Daratumumab 组较其他疗法治疗 MM 患者总的输注反应发生率的 Meta 分析

### 3 讨论

MM 是浆细胞克隆性增殖的恶性疾病, 浆细胞来源于 B 细胞分化的终末阶段。CD38 作为一类单链、II 型的跨膜糖蛋白, 在正常淋巴细胞、髓细胞以及一些非造血组织中表达相对较低, 在骨髓瘤细

胞表面显著且持续表达<sup>[12-13]</sup>; CD38 具有多种功能, 如受体介导的黏附、细胞信号转导, 以及环化酶、水解酶的活性调节。其在骨髓瘤细胞膜表面高表达, 是骨髓瘤治疗的理想靶点。Daratumumab 是一种能与 CD38 结合的 IgG $\kappa$  人源化单克隆抗体, 可通过 Fc 介导的交联作用诱导细胞凋亡, 也可通过抗体依赖细胞介导的细胞毒作用、互补依赖细胞毒作用和抗体依赖细胞吞噬作用等免疫介导的肿瘤细胞溶解作用, 抑制表达 CD38 的肿瘤细胞的生长, 同时它还能作用于 CD38<sup>+</sup> 的 Treg、Breg 以及髓源性抑制细胞等免疫抑制细胞, 从而激活杀伤 T 细胞 CD8<sup>+</sup> 和辅助 T 细胞 CD4<sup>+</sup>, 间接消除 MM 细胞<sup>[14]</sup>。

有研究数据显示 Daratumumab 应答反应与骨髓瘤细胞表面的 CD38 抗原表达水平有相关性, 但不完全呈正比。一些 CD38 水平相对低的患者显示出对 Daratumumab 治疗有效, 而一些 CD38 水平相对较高的患者反而对 Daratumumab 治疗无效。无论对 Daratumumab 是否有反应的患者, 在使用 Daratumumab 后均发现骨髓瘤细胞 CD38 表达不同水平的降低, 在终止给药 6 个月内, 骨髓瘤细胞上 CD38 的表达水平逐渐恢复<sup>[15]</sup>。有研究表

明,对于 Daratumumab 治疗有反应的 MM 患者中观察到的 CD38<sup>+</sup>Treg 的绝对细胞计数明显高于无反应的患者,并且持续应答者 CD38<sup>+</sup>Treg 显著高于非持续应答者,而骨髓瘤细胞 CD38 表达量无明显差别<sup>[16]</sup>。

本次 Meta 分析研究了 Daratumumab 在新诊断不适合骨髓移植及复发难治 MM 治疗的应用,纳入 5 项研究共 2964 例 MM 患者,3 项研究是关于 RRMM,纳入 1521 例患者,2 项研究是关于不适合移植 NDMM,纳入 1443 例患者。结果显示在疗效方面,Daratumumab 组较对照组,新诊断不适合移植 MM 亚组和复发难治 MM 亚组,sCR、CR、ORR、12 个月 PFS 均明显提高。在安全性方面,Daratumumab 组较对照组,新诊断不适合移植 MM 亚组和复发难治 MM 亚组,3 级及以上的血小板减少发生率、淋巴细胞减少发生率、中性粒细胞减少发生率,上呼吸道感染发生率差异均无统计学意义,Daratumumab 组输注反应发生率为 43%。

Daratumumab 是一种外源性蛋白,易引起输注反应。输注反应多发生在首次输注时,后续输注时发生率较低,常见的输注反应包括鼻充血、咳嗽、寒战、过敏性鼻炎、咽喉刺激及各种皮疹等表现。3 级及以上输注反应发生率较低,主要包括支气管痉挛、呼吸困难、缺氧和高血压。本次 Meta 分析中,3 级及以上输注反应发生率 Dimopoulos 研究为 2%,Facon 研究为 2.7%,Mateos 研究为 4.9%。输注前 30~60 min 可给予糖皮质激素、非甾体消炎药、抗组胺药物等有效降低输注反应发生率,若输注中发生输注反应,给予糖皮质激素、降低输液速度、暂缓输液及对症处理,一般不会导致停药。

Daratumumab 不仅在新诊断不适合骨髓移植及复发难治 MM 中应用,而且在新诊断适合骨髓移植患者中也有应用。Voorhees 等<sup>[17]</sup>研究中,D-RVd+ASCT 组和 RVd+ASCT 组巩固治疗结束后 sCR 分别为 42.4%、32.0%;ORR 分别为 99.0%、91.8%。经过 22.1 个月的中位随访,D-RVd 组和 RVd 组 MRD 阴性 ( $10^{-5}$ ) 分别为 51.0%、20.4%。

程序性死亡受体 1(programmed death 1,PD-1)为 CD28 超家族成员,主要表达在 T 细胞、B 细胞及树突状细胞表面,与肿瘤细胞表面的配体 PD-L1 结合可抑制肿瘤免疫。PD-1/PD-L1 信号在骨髓瘤中表达异常<sup>[18]</sup>。Pembrolizumab 是一种高度选择性、人源化的 IgG4 PD-1 单克隆抗体。一项 Pembrolizumab 联合来那度胺、地塞米松治疗复发难治 MM 的 1 期临床试验<sup>[19]</sup>,共纳入 51 例患者,ORR、VGPR、CR 分别为 50%、13%、2%。Stocker 等<sup>[20]</sup>研究发现,非 Daratumumab 组抗原呈递细胞

上的 PD-L1 表达增加,而加入 Daratumumab 后阻止抗原呈递细胞上 PD-L1 表达增加。

有研究数据显示 Daratumumab 应答反应与骨髓瘤细胞表面的 CD38 抗原表达水平有相关性<sup>[15]</sup>。首次使用 Daratumumab 后,骨髓瘤细胞 CD38 的表达下降,且治疗期间仍可保持较低水平,当停止使用 Daratumumab 治疗 3~6 个月,CD38 表达可恢复。体外研究显示,全反式维甲酸可增加骨髓瘤细胞表面 CD38 的表达,增强 Daratumumab 对骨髓瘤细胞的溶解作用<sup>[21]</sup>。

综上所述,对于新诊断不适合骨髓移植及复发难治 MM,Daratumumab 组较对照组的 sCR、CR、ORR、12 个月 PFS 均明显提高,3 级及以上的血小板减少发生率、淋巴细胞减少发生率、中性粒细胞减少发生率,上呼吸道感染发生率均无明显升高,输注反应发生率较高,但可控。

#### 参考文献

- [1] 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(2020 年修订)[J].中华内科杂志,2020,59(5):314-346.
- [2] 谢佳,吴吕,陈茜,等.国产硼替佐米治疗初诊多发性骨髓瘤的临床疗效及安全性研究[J].临床血液学杂志,2021,34(5):353-357.
- [3] 邱录贵.多发性骨髓瘤的发病与国人特点[J].中国实用内科杂志,2006,26(12):886-888.
- [4] 朱婉秋,陈文明.新药时代多发性骨髓瘤的巩固、维持和持续治疗[J].肿瘤研究与临床,2016,28(8):561-565.
- [5] 李昕,侯健.单克隆抗体治疗多发性骨髓瘤新进展[J].临床血液学杂志,2020,33(7):451-455.
- [6] Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, et al. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement[J]. J Clin Epidemiol, 2009, 62(10):1006-1012.
- [7] Dimopoulos M, Quach H, Mateos MV, et al. Carfilzomib, dexamethasone, and daratumumab versus carfilzomib and dexamethasone for patients with relapsed or refractory multiple myeloma (CANDOR): results from a randomised, multicentre, open-label, phase 3 study[J]. Lancet, 2020, 396(10245):186-197.
- [8] Dimopoulos MA, Oriol A, Nahi H, et al. Daratumumab, Lenalidomide, and Dexamethasone for Multiple Myeloma[J]. N Engl J Med, 2016, 375(14):1319-1331.
- [9] Palumbo A, Chanan-Khan A, Weisel K, et al. Daratumumab, Bortezomib, and Dexamethasone for Multiple Myeloma[J]. N Engl J Med, 2016, 375(8):754-766.
- [10] Facon T, Kumar S, Plesner T, et al. Daratumumab plus Lenalidomide and Dexamethasone for Untreated Myeloma[J]. N Engl J Med, 2019, 380(22):2104-2115.

(下转第 806 页)

- 2021,34(1):13-17,23.
- [5] 董亚青,马艳萍. 外周血单核细胞/淋巴细胞比值在接受硼替佐米治疗的初诊多发性骨髓瘤患者预后中的价值[J]. 临床血液学杂志,2019,32(5):375-380.
- [6] 赵伟强,李洁颖,王立新,等. 中性粒细胞与淋巴细胞比值对 BCD 方案在初治多发性骨髓瘤患者中治疗反应影响的分析[J]. 临床血液学杂志,2021,34(5):341-346.
- [7] 高晓云,马艳萍. 血清 B 细胞成熟抗原在多发性骨髓瘤中的研究现状[J]. 临床血液学杂志,2020,33(5):375-380.
- [8] Xuan Q, Yang Y, Ji H, et al. Combination of the pre-operative albumin to globulin ratio and neutrophil to lymphocyte ratio as a novel prognostic factor in patients with triple negative breast cancer [J]. *Cancer Manag Res*, 2019, 11: 5125-5131.
- [9] Bozkaya Y, Erdem GU, Demirci NS, et al. Prognostic importance of the albumin to globulin ratio in metastatic gastric cancer patients [J]. *Curr Med Res Opin*, 2019, 35(2): 275-282.
- [10] Okamoto S, Ureshino H, Kidoguchi K, et al. Clinical impact of the CONUT score in patients with multiple myeloma [J]. *Ann Hematol*, 2020, 99(1): 113-119.
- [11] Lukaski HC, Kyle UG, Kondrup J. Assessment of adult malnutrition and prognosis with bioelectrical impedance analysis: phase angle and impedance ratio [J]. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*, 2017, 20(5): 330-339.
- [12] Chen J, Zhou Y, Xu Y, et al. Low pretreatment serum globulin may predict favorable prognosis for gastric cancer patients [J]. *Tumour Biol*, 2016, 37(3): 3905-3911.
- [13] Stohl W, Kenol B, Kelly AJ, et al. Elevated serum globulin gap as a highly reliable marker of elevated erythrocyte sedimentation rate in patients with systemic rheumatic diseases [J]. *Semin Arthritis Rheum*, 2019, 49(3): 485-492.
- [14] Yoshino Y, Taguchi A, Shimizuguchi T, et al. A low albumin to globulin ratio with a high serum globulin level is a prognostic marker for poor survival in cervical cancer patients treated with radiation based therapy [J]. *Int J Gynecol Cancer*, 2019, 29(1): 17-22.
- [15] Li K, Wang R, Huang S, et al. Prognostic Nomogram for Overall Survival in Extranodal Natural Killer/T-Cell Lymphoma Patients [J]. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*, 2018, 18(12): e537-e543.
- [16] Wang A, Chen G, Cao Y, et al. Estimated Glomerular Filtration Rate, Proteinuria, and Risk of Cardiovascular Diseases and All-cause Mortality in Diabetic Population: a Community-based Cohort Study [J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1): 17948.

(收稿日期:2021-04-21)

(上接第 801 页)

- [11] Mateos MV, Dimopoulos MA, Cavo M, et al. Daratumumab plus Bortezomib, Melphalan, and Prednisone for Untreated Myeloma [J]. *N Engl J Med*, 2018, 378(6): 518-528.
- [12] Lin P, Owens R, Tricot G, et al. Flow Cytometric Immunophenotypic Analysis of 306 Cases of Multiple Myeloma [J]. *Am J Clin Pathol*, 2004, 121(4): 482-488.
- [13] de Weers M, Tai YT, van der Veer MS, et al. Daratumumab, a novel therapeutic human CD38 monoclonal antibody, induces killing of multiple myeloma and other hematological tumors [J]. *J Immunol*, 2011, 186(3): 1840-1848.
- [14] Krejcik J, Casneuf T, Nijhof IS, et al. Daratumumab depletes CD381 immune regulatory cells, promotes T-cell expansion, and skews T-cell repertoire in multiple myeloma [J]. *Blood*, 2016, 128(3): 384-394.
- [15] Nijhof IS, Casneuf T, van Velzen J, et al. CD38 expression and complement inhibitors affect response and resistance to daratumumab therapy in myeloma [J]. *Blood*, 2016, 128(7): 959-970.
- [16] 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.
- [17] Voorhees PM, Kaufman JL, Laubach J, et al. Daratumumab, lenalidomide, bortezomib, and dexamethasone for transplant-eligible newly diagnosed multiple myeloma: the GRIFFIN trial [J]. *Blood*, 2020, 136(8): 936-945.
- [18] Atanackovic D, Luetkens T, Kröger N. Coinhibitory molecule PD-1 as a potential target for the immunotherapy of multiple myeloma [J]. *Leukemia*, 2014, 28(5): 993-1000.
- [19] Jelinek T, Hajek R. PD-1/PD-L1 inhibitors in multiple myeloma: The present and the future [J]. *Oncoimmunology*, 2016, 5(12): e1254856.
- [20] Stocker N, Gaugler B, Ricard L, et al. Daratumumab prevents programmed death ligand-1 expression on antigen-presenting cells in de novo multiple myeloma [J]. *Cancer Med*, 2020, 9(6): 2077-2084.
- [21] García-Guerrero E, Gogishvili T, Danhof S, et al. Panobinostat induces CD38 upregulation and augments the antimyeloma efficacy of daratumumab [J]. *Blood*, 2017, 129(25): 3386-3388.

(收稿日期:2021-01-10 修回日期:2021-05-25)