

硼替佐米治疗多发性骨髓瘤致消化系统自主神经病变相关研究

赵薇薇¹ 董秀帅¹ 刘瑶¹ 高新宇¹ 李晓云¹ 常玉莹¹ 王京华¹
戴海滨¹ 刘娟¹ 陈丽艳¹ 王连杰¹ 王巍¹

[摘要] 目的:研究硼替佐米治疗多发性骨髓瘤(MM)致消化系统自主神经病变对临床疗效及生活质量的影响。**方法:**选取2018年1月—2021年12月收治的初诊MM患者150例,接受以硼替佐米为基础的联合方案治疗。观察消化系统自主神经病变的发生率,分析其严重程度与疗效、生存、年龄、基础疾病及个人史的相关性。**结果:**硼替佐米治疗MM致消化系统自主神经病变发生率达60.0%,3级消化系统自主神经病变组总有效率、2年无进展生存率、2年总生存率显著低于1~2级组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。年龄、便秘、糖尿病、骨折/脊髓压迫卧床及酗酒病史与硼替佐米治疗MM致消化系统自主神经病变发生风险呈正相关($P < 0.05$)。经及时调整治疗方案,多数患者消化系统自主神经病变明显减轻,可继续硼替佐米治疗。**结论:**硼替佐米治疗MM致消化系统自主神经病变发生率高,其严重程度与临床疗效、高龄、便秘、糖尿病、骨折/脊髓压迫卧床及酗酒病史密切相关,需早期发现早期处理,以期更好地治疗疾病及逆转自主神经病变。

[关键词] 硼替佐米;多发性骨髓瘤;消化系统自主神经病变

DOI:10.13201/j.issn.1004-2806.2022.07.007

[中图分类号] R733.3 **[文献标志码]** A

Study on autonomic neuropathy of digestive system caused by bortezomib in the treatment of multiple myeloma

ZHAO Weirwei DONG Xiushuai LIU Yao GAO Xinyu LI Xiaoyun
CHANG Yuying WANG Jinghua DAI Haibin LIU Juan
CHEN Liyan WANG Lianjie WANG Wei

(Department of Hematology, the Second Affiliated Hospital of Harbin Medical University, Harbin, 150000, China)

Corresponding author: WANG Wei, E-mail: wangweihmu@qq.com

Abstract Objective: To study the effect of autonomic neuropathy of digestive system caused by bortezomib on the clinical efficacy and quality of life in the treatment of multiple myeloma(MM). **Methods:** A total of 150 patients with newly diagnosed MM admitted from January 2018 to December 2021 were selected to receive bortezomib based combination therapy. The incidence of autonomic neuropathy of the digestive system was observed, and the correlation between the severity and efficacy, survival, age, underlying diseases, and personal history was analyzed. **Results:** The incidence of autonomic neuropathy of digestive system was 60.0%, and the overall response rate, 2-year progression-free and 2-year overall survival of grade 3 autonomic neuropathy of digestive system group were significantly lower than those of grade 1 to 2 group($P < 0.05$). The risk of autonomic neuropathy of digestive system was positively correlated with age, constipation, diabetes, bed rest with fracture/spinal cord compression and alcoholism($P < 0.05$). The autonomic neuropathy of digestive system was significantly relieved in most patients by timely adjustment of treatment regimen, and bortezomib could be used for the follow-up treatment. **Conclusion:** Bortezomib in the treatment of MM causes a high incidence of autonomic neuropathy in the digestive system, and its severity is closely related to clinical efficacy, age, constipation, diabetes, bed rest with fracture/spinal cord compression and alcoholism. Early detection and treatment should be carried out in order to better treat diseases and reverse autonomic neuropathy.

Key words bortezomib; multiple myeloma; autonomic neuropathy of digestive system

多发性骨髓瘤(multiple myeloma, MM)是一

种以单克隆浆细胞异常增生为特征的恶性肿瘤,可表现为骨质破坏、贫血、肾功能损害和免疫功能异常等。MM占血液系统恶性肿瘤的10%~15%,

¹哈尔滨医科大学附属第二医院血液科(哈尔滨,150000)
通信作者:王巍, E-mail: wangweihmu@qq.com

具有高度异质性,好发于中老年人^[1]。近年来随着蛋白酶体抑制剂硼替佐米的广泛应用,MM患者的预后得到显著改善,5年生存率达60%,10年生存率达30%^[2]。然而,硼替佐米的不良反应不容忽视,其中周围神经病变发生率为40%~60%,表现为感觉神经、运动神经和自主神经病变^[3-5]。其中消化系统自主神经病变发生率较高,可导致麻痹性肠梗阻,严重时危及患者生命。但目前国内外尚无关于消化系统自主神经病变的大宗病例报道和标准治疗方案。本研究收集我院150例初诊MM患者的临床资料,探讨硼替佐米致消化系统自主神经病变对患者疗效及生活质量的影响,以期进一步优化MM治疗。

1 资料与方法

1.1 资料

回顾性分析2018年1月—2021年12月就诊于我院血液内科并接受至少1个周期以硼替佐米为基础联合化疗方案的150例初诊MM患者。所有患者均符合国际骨髓瘤工作组(International Myeloma Working Group, IMWG)活动性骨髓瘤诊断标准^[6]。

1.2 治疗方案

150例MM患者均接受以硼替佐米为基础的联合化疗方案,包括BD方案[硼替佐米1.3 mg/m²,第1、4、8、11天;地塞米松20 mg,第1~2、4~5、8~9、11~12天]76例,PAD或PDD方案[硼替佐米1.3 mg/m²,第1、4、8、11天;地塞米松20 mg,第1~2、4~5、8~9、11~12天;表柔比星9~10 mg/(m²·d),第1~4天或脂质体多柔比星30 mg/(m²·d),第4天]26例,BCD方案[硼替佐米1.3 mg/m²,第1、4、8、11天;地塞米松20 mg,第1~2、4~5、8~9、11~12天,环磷酰胺300 mg/(m²·d),第1、8、15天]48例,每28 d为1个周期。

1.3 疗效评价

治疗前和每个周期治疗结束后,采集评估疗效和安全性所需的血液样本和24 h尿液样本。根据IMWG制定的疗效评估标准评估疗效,分为严格意义的完全缓解(sCR)、完全缓解(CR)、非常好的部分缓解(VGPR)、部分缓解(PR)、微小缓解(MR)、疾病稳定(SD)和疾病进展(PD)^[7]。总有效率(ORR)为sCR率、CR率、VGPR率及PR率之和。

1.4 安全性评估

监测患者接受硼替佐米治疗时的不良反应,根据美国国家癌症研究所(NCI)常见不良反应评价

系统通用不良反应术语标准(CTCAE)5.0版,对消化系统不良反应进行分级。

1.5 统计学处理

应用SPSS 22.0软件进行统计学分析,分类资料组间比较采用 χ^2 检验,生存分析采用Kaplan-Meier法,采用logistic回归分析检验消化系统不良反应的危险因素,所用的变量筛选方式为向前,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 患者基本临床特征

150例患者中,男91例(60.7%),女59例(39.3%);中位年龄62(25~81)岁,其中 ≥ 60 岁82例(54.7%), < 60 岁68例(45.3%);IgG型65例(43.3%),IgA型41例(27.3%),IgD型1例(0.7%),轻链型43例(28.7%);D-S分期中I期29例(19.3%),II期43例(28.7%),III期78例(52.0%);ISS分期中I期33例(22.0%),II期41例(27.3%),III期76例(50.7%);R-ISS分期中I期46例(30.7%),II期54例(36.0%),III期50例(33.3%);既往有高血压病史35例(23.3%),糖尿病病史17例(11.3%),便秘病史(每周排便少于3次,排便困难,持续12周以上)16例(10.7%),酗酒史9例(6.0%),肾功能异常32例(21.3%),骨折/脊髓压迫卧床5例(3.3%),口服阿片类止痛药37例(24.7%),应用止吐药12例(8.0%)。

2.2 疗效和生存分析

150例MM患者接受以硼替佐米为基础的方案治疗,中位疗程数2(1~6)个,ORR为89.3%(134/150),其中CR 37例(24.7%),VGPR 45例(30.0%),PR 52例(34.7%)。90例患者发生消化系统不良反应,发生率为60.0%,其中21例在第1~2个疗程中发生,69例在第3~5个疗程中发生。根据NCI-CTCAE 5.0版本对消化系统不良反应进行分级,63例发生1~2级不良反应,27例发生3级不良反应。1~2级消化系统不良反应组ORR为95.2%,明显高于3级消化系统不良反应组的63.0%($P < 0.05$) (表1)。中位随访20(2~50)个月,1~2级消化系统不良反应组2年无进展生存(PFS)率为79.2%,2年总生存(OS)率为87.8%;3级消化系统不良反应组2年PFS率为67.4%,2年OS率为73.1%,1~2级消化系统不良反应组PFS率、OS率明显高于3级消化系统不良反应组($P < 0.05$)。

表1 MM患者接受硼替佐米联合治疗后疗效

组别	例数	CR	VGPR	PR	SD	PD	ORR
1~2级消化系统不良反应组	63	7(11.1)	35(55.6)	18(28.6)	2(3.2)	1(1.6)	60(95.2)
3级消化系统不良反应组	27	0	2(7.4)	15(55.6)	4(14.8)	6(22.2)	17(63.0)

2.3 消化系统不良反应的安全性评估

2.3.1 主要表现 90 例患者发生消化系统不良反应,主要表现为恶心呕吐(11 例,7.3%)、腹泻(13 例,8.7%)、厌食(17 例,11.3%)、便秘(21 例,14.0%)、肠梗阻(28 例,18.7%),其中 2 例出现麻痹性肠梗阻,不良反应的分级见表 2。

表 2 90 例 MM 患者消化系统不良反应的分级

症状	例数	例(%)		
		1 级	2 级	3 级
呕吐	11(7.3)	9(6.0)	2(1.3)	0
腹泻	13(8.7)	7(4.7)	3(2.0)	3(2.0)
厌食	17(11.3)	13(8.7)	4(2.7)	0
便秘	21(14.0)	2(1.3)	3(2.0)	16(10.7)
肠梗阻	28(18.7)	11(7.3)	9(6.0)	8(5.3)
合计	90(60.0)	42(28.0)	21(14.0)	27(18.0)

2.3.2 治疗方案调整及转归 MM 患者在接受以硼替佐米为基础的方案治疗过程中若出现消化系统不良反应,轻者影响治疗进程,重者危及患者生命,故早发现、早处理尤为重要。本研究根据 NCI-CTCAE 5.0 版本,建议对硼替佐米相关消化系统自主神经病变进行分级,并根据临床变化及时调整治疗方案。90 例(60.0%)患者出现消化系统不良反应,其中 42 例(28.0%)继续原方案治疗,21 例(14.0%)硼替佐米减量至 1.0 mg/m² 或延长给药间隔时间,27 例(18.0%)经禁食水、补液、针灸、止泻、导泻、灌肠、胃肠减压等积极对症支持治疗,症状显著缓解后硼替佐米减量至 1.0 mg/m² 间隔 1 周治疗。合并肠梗阻的患者中 26 例(17.3%)经保守治疗肠梗阻治愈,2 例(1.3%)无效,放弃进一步治疗后死亡。

2.3.3 消化系统自主神经病变的危险因素 应用 logistic 回归分析年龄、性别、基础疾病及个人史与硼替佐米治疗 MM 致消化系统自主神经病变发生率的相关性,结果显示年龄 > 50 岁、既往有糖尿病、便秘、骨折/脊髓压迫卧床和酗酒病史与消化系统自主神经病变发生风险呈正相关 [$P < 0.05$, 且 $Exp(B) > 1$],而其他因素(性别、肾功能、既往有高血压病史)与消化系统自主神经病变发生风险无明显相关性。

3 讨论

硼替佐米作为治疗 MM 的临床一线用药,疗效显著,患者预后明显改善^[8-9],但其治疗相关周围神经病变发生率为 40%~60%,其中消化系统自主神经病变逐渐引起重视^[10]。本研究报道的 150 例 MM 患者接受以硼替佐米为基础的方案治疗,消化系统自主神经病变多为 1~2 级,发生率为 42.0%,主要表现为厌食、恶心呕吐、腹泻、便秘、肠

梗阻等消化系统症状,3 级发生率为 18.0%,麻痹性肠梗阻发生率较低,约 5.3%,与文献报道的结果一致^[11]。尽管未接受硼替佐米联合治疗的 MM 患者也会出现消化系统症状,但相对较轻,且发病率低^[12]。研究表明 MM 疾病本身引起的消化系统症状,如恶心、厌食、腹泻、便秘与贫血和肾功能不全有关^[13-14]。然而,经硼替佐米联合治疗后消化系统不良反应发生率显著增加,且部分患者症状严重甚至危及生命。目前对于硼替佐米神经毒性的作用机制尚不明了,其导致消化系统自主神经病变的原因可能为:硼替佐米抑制患者神经末梢蛋白酶,破坏神经细胞轴突内正常蛋白的转运,进而引起肠道植物神经细胞功能障碍,影响局部神经传导或肠道平滑肌收缩^[15]。

近年来,国内外相继出现硼替佐米引起胃肠道不良反应的文献报道,Fukushima 等^[16]报道了 22 例接受 BD 方案治疗的 MM 患者,其中 7 例(31.8%)发生 ≥ 3 级胃肠道不良反应,1 例(4.5%)因麻痹性肠梗阻和脓毒症死亡。张青兰等^[17]将接受硼替佐米治疗后合并肠梗阻的 26 例患者,与同期接受硼替佐米治疗未出现肠梗阻的 26 例患者进行比较,结果证实治疗性肠梗阻组 CR 率明显低于对照组(11.5% vs 53.8%),中位 PFS 时间与对照组比较明显缩短(15.0 个月 vs 33.0 个月)。本研究报道 150 例 MM 患者接受以硼替佐米为基础的化疗方案,其中 3 级消化系统自主神经病变组 ORR(63.0% vs 95.2%)、2 年 PFS 率(67.4% vs 79.2%)、2 年 OS 率(73.1% vs 87.8%)与 1~2 级消化系统自主神经病变组比较明显降低,差异有统计学意义 ($P < 0.05$),与既往研究报道的结果一致^[16-17]。另外,研究报道硼替佐米联合用药时,不同药物间会发生协同作用而共同影响消化系统^[18],减少硼替佐米的剂量有助于减轻消化系统症状^[19],与本研究结果一致。因此,在上述治疗方案中硼替佐米是造成消化系统神经病变的主要原因。本研究结果显示消化系统自主神经病变严重程度影响 MM 患者的疗效、PFS 及 OS,因此消化系统自主神经病变不容忽视。

MM 多发于老年人群,临床表现复杂,合并症多,治疗难度大。研究发现年龄、病史以及并发症是硼替佐米致周围神经病变的主要危险因素,50 岁以上 MM 患者硼替佐米致周围神经病变的发病率和严重性显著增加,每增长一岁风险增加 6%,提示硼替佐米致周围神经病变与年龄呈正相关^[20]。多数老年 MM 患者骨质破坏较重,行动不便,且胃肠道功能较差,便秘发病率明显增高。随着年龄增长,老年人胃肠道分泌消化液减少、肠管张力和蠕动减弱,食物在肠道内停留过久、水分过度吸收而引起便秘。本研究回顾性分析我院 150

例MM患者,中位年龄62岁,5例骨折/脊髓压迫卧床患者均发生2~3级便秘,16例既往有便秘病史者均发生2~3级肠梗阻。此外,糖尿病患者具有更高自主神经病变风险,高血糖引起多系统损害,导致神经、血管等组织器官慢性进行性病变、功能减退及衰竭,引发胃肠功能紊乱^[21],17例有糖尿病病史患者均发生2~3级腹泻或便秘,与既往研究报道的结果相似^[22]。酒精可造成中枢神经系统慢性损害,导致消化系统、神经系统功能紊乱^[23],9例有酗酒病史者均发生1~2级厌食或恶心呕吐。本研究结果表明年龄、骨折/脊髓压迫卧床、糖尿病、酗酒、便秘是消化系统自主神经病变发生的主要危险因素,顽固性便秘是肠梗阻发生的高危因素。

硼替佐米引起周围神经病变较为常见,随着对感觉、运动神经病变临床特点、发病机制和治疗措施的深入研究,神经症状可得到一定程度改善。然而,消化系统自主神经病变目前尚无有效的预防和治疗方案。本中心根据NCI-CTCAE 5.0版本及研究结果,建议对硼替佐米引起消化系统自主神经病变进行不良反应评判及分级,遵照自主神经病变严重程度及时调整治疗策略:1级无需调整硼替佐米剂量或频率,2级硼替佐米减量至1.0 mg/m²或每周1次给药,3级暂停治疗直至症状明显缓解,4级终止治疗。本研究中26例合并肠梗阻患者经调整治疗方案及保守治疗后肠梗阻治愈,2例无效,且放弃进一步治疗后死亡。表明消化系统自主神经病变进展快、病情重、极易被忽视,应严密监测并早诊断、早治疗,改善患者预后。

综上所述,本研究报道以硼替佐米为基础的化疗方案治疗MM的临床疗效与消化系统自主神经病变的相关性,结果证实硼替佐米相关消化系统自主神经病变发生率高,其严重程度与临床疗效、高龄、便秘、糖尿病、骨折/脊髓压迫卧床及酗酒病史密切相关,需及时发现并给予相应处理,以期更好的治疗疾病及逆转自主神经病变。但本研究为单中心、回顾性、非随机研究,所得结论还有待于多中心、大规模临床研究进一步确认。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 张义霞,周敏. 硼替佐米联合来那度胺及地塞米松(VRD)方案和硼替佐米联合沙利度胺及地塞米松(VTD)方案治疗多发性骨髓瘤的临床疗效[J]. 系统医学,2022,7(1):102-105.
- [2] 高欣,解海谊,王慧涵,等. 国产与进口硼替佐米治疗多发性骨髓瘤的真实世界疗效、安全性及经济学对比[J]. 现代肿瘤医学,2022,30(10):1821-1825.
- [3] 左晓佳,叶丽霖,冯尽意,等. 硼替佐米不同给药途径对多发性骨髓瘤周围神经病变的影响[J]. 临床医学研究与实践,2022,7(4):498-500.
- [4] 任咏惠,李丽,汪梅,等. 硼替佐米致多发性骨髓瘤患者周围神经病变的研究进展[J]. 实用药物与临床,2021,24(6):196-198.
- [5] 陆晓萱,颜晓菁. 硼替佐米诱发周围神经病变发病机制的研究进展[J]. 现代肿瘤医学,2020,28(23):4171-4176.
- [6] Rajkumar SV,Dimopoulos MA,Palumbo A,et al. International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma[J]. Lancet Oncol,2014,15(12):e538-e548.
- [7] Kumar S,Paiva B,Anderson KC,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] 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.
- [9] 叶宇凡,张林娜,陈晓玲,等. 真实世界国产硼替佐米治疗初诊多发性骨髓瘤疗效评价[J]. 临床血液学杂志,2021,34(5):327-331.
- [10] Gressin R,Daguindau N,Tempescul A,et al. A phase 2 study of rituximab, bendamustine, bortezomib and dexamethasone for first-line treatment of older patients with mantle cell lymphoma[J]. Haematologica,2019,104(1):138-146.
- [11] Mohty B,El-Cheikh J,Yakoub-Agha I,et al. Peripheral neuropathy and new treatments for multiple myeloma: background and practical recommendations[J]. Haematologica,2010,95(2):311-319.
- [12] 周靖泳,王娟,汤华. 多发性骨髓瘤误诊资料分析[J]. 国际检验医学杂志,2016,37(10):1396-1398.
- [13] 车英格. 145例初诊多发性骨髓瘤的临床特点及以硼替佐米为主的化疗方案的临床分析[D]. 山东滨州:滨州医学院,2019.
- [14] 王东方,施丽婕,杨强. 以腹胀厌食腰痛为主要表现的多发性骨髓瘤一例[J]. 山西医药杂志,2014,43(21):2602-2603.
- [15] 韩鹏. 基于文献和真实世界数据的硼替佐米致周围神经病变分析[D]. 重庆:重庆医科大学,2019.
- [16] Fukushima T,Nakamura T,Iwao H,et al. Efficacy and safety of bortezomib plus dexamethasone therapy for refractory or relapsed multiple myeloma: once-weekly administration of bortezomib may reduce the incidence of gastrointestinal adverse events[J]. Anti-cancer Res,2011,31(6):2297-2302.
- [17] 张青兰,刘玉章,林德全,等. 基于硼替佐米治疗的多发性骨髓瘤合并肠梗阻26例临床分析[J]. 中华血液学杂志,2017,38(7):625-627.
- [18] 郭翌晋,杨强. 硼替佐米联合地塞米松治疗多发性骨髓瘤患者的疗效及安全性分析[J]. 基层医学论坛,2020,24(22):3147-3148.
- [19] 云娟娟. 低剂量硼替佐米为主的三药联合化疗在老年多发性骨髓瘤的疗效观察[J]. 临床医药文献电子杂志,2020,7(73):146-147.

- [14] Yan G, Huang HQ, Xiaoxiao W, et al. P-Gemox Regimen (Pegaspargase, Gemcitabine, oxaliplatin) for Extranodal Natural Killer Cell Lymphoma: 10 Years' Real-World Clinical Experience from China [J]. *Blood*, 2018, 132(Suppl_1):1659-1659.
- [15] Huang HQ, Yan G, Su H, et al. Clinical Outcome of an Multicentre, Randomized, Phase II Clinical Trial for Patients with Extranodal NK/T Cell Lymphoma Treated by P-Gemox or Aspametdex [J]. *Blood*, 2019, 134(Supplement_1):1569-1569.
- [16] Merryman RW, Armand P, Wright KT, et al. Checkpoint blockade in Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma [J]. *Blood Adv*, 2017, 1(26):2643-2654.
- [17] 杨辰, 叶芳, 张岩, 等. 阿扎胞苷联合 PD-1 单抗治疗老年高危骨髓增生异常综合征或急性髓系白血病 4 例报告及文献复习 [J]. *临床血液学杂志*, 2021, 34(1): 56-61.
- [18] Liu D, Wang S, Bindeman W. Clinical applications of PD-L1 bioassays for cancer immunotherapy [J]. *J Hematol Oncol*, 2017, 10(1):110.
- [19] Wang J, Fei K, Jing H, et al. Durable blockade of PD-1 signaling links preclinical efficacy of sintilimab to its clinical benefit [J]. *MAbs*, 2019, 11(8):1443-1451.
- [20] Bi XW, Wang H, Zhang WW, et al. PD-L1 is upregulated by EBV-driven LMP1 through NF- κ B pathway and correlates with poor prognosis in natural killer/T-cell lymphoma [J]. *J Hematol Oncol*, 2016, 9(1):109.
- [21] Li X, Cheng Y, Zhang M, et al. Activity of pembrolizumab in relapsed/refractory NK/T-cell lymphoma [J]. *J Hematol Oncol*, 2018, 11(1):15.
- [22] Kim SJ, Hyeon J, Cho I, et al. Comparison of efficacy of pembrolizumab between Epstein-Barr virus positive and negative relapsed or refractory non-Hodgkin lymphomas [J]. *Cancer Res Treat*, 2019, 51(2):611-622.
- [23] Tao R, Fan L, Song YP, et al. Sintilimab for relapsed/refractory extranodal NK/T cell lymphoma: a multicenter, single-arm, phase 2 trial (ORIENT-4) [J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2021, 6(1):365.
- [24] Kim SJ, Jing QL, Laurensia Y, et al. Avelumab for the treatment of relapsed or refractory extranodal NK/T-cell lymphoma: an open-label phase 2 study [J]. *Blood*, 2020, 136(24):2754-2763.
- [25] Huang H, Gao Y, Wang X, et al. Sintilimab plus chidamide for relapsed/refractory (R/R) extranodal NK/T cell lymphoma (ENKTL): a prospective, multicenter, single-arm, phase IB/II trial (SCENT) [J]. *Hematol Oncol*, 2021, 39(S2):298-300.
- [26] Cai J, Liu P, Huang H, et al. Combination of anti-PD-1 antibody with P-GEMOX as a potentially effective immunochemotherapy for advanced natural killer/T cell lymphoma [J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2020, 5(1):289.

(收稿日期:2021-12-23)

(上接第 489 页)

- [20] Lee SE, Choi K, Han S, et al. Bortezomib pharmacokinetics in tumor response and peripheral neuropathy in multiple myeloma patients receiving bortezomib-containing therapy [J]. *Anticancer Drugs*, 2017, 28(6): 660-668.
- [21] Mele G, Coppi MR, Melpignano A, et al. Paralytic ileus following "subcutaneous bortezomib" therapy: focus on the clinical emergency-report of two cases [J]. *Clin Exp Med*, 2016, 16(1):99-101.
- [22] Keating M, Dasanu CA. Strategy to reduce bortezomib-induced paralytic ileus in patients with myeloma and impaired renal function [J]. *BMJ Case Rep*, 2016, 2016:bcr2016217000.
- [23] De Sousa-Amorim E, Revuelta I, Diekmann F, et al. High incidence of paralytic ileus after bortezomib treatment of antibody-mediated rejection in kidney transplant recipients: report of 2 cases [J]. *Transplantation*, 2015, 99(11):e170-e171.

(收稿日期:2022-03-08)