

调节 T 细胞对多发性骨髓瘤患者治疗反应的影响

蒋引娣, 李月, 刘接班, 焦雯静, 张亚莉

咸阳市中心医院血液内科, 陕西 咸阳 712000

【摘要】 目的 探索骨髓中调节 T 细胞(Treg)对多发性骨髓瘤(MM)患者治疗反应的影响。方法 应用流式细胞分析仪对 2016 年 3 月至 2019 年 6 月在咸阳市中心医院血液内科就诊的以硼替佐米为基础治疗方案的 65 例初治 MM 患者骨髓中的 Treg 进行分析,以患者 Treg 的中位数作为临界值,分为高 Treg 组(Treg \geq 3.22%) 35 例和低 Treg 组(Treg $<$ 3.22%) 30 例,比较两组患者的性别、年龄、MM 类型、平均疗程数、平均血钙浓度、平均血红蛋白浓度以及非常好的部分缓解(VGPR)率。结果 65 例患者接受以硼替佐米为基础的联合化疗后,35 例患者获得了 VGPR 及以上的治疗反应,其中低 Treg 组患者获得 VGPR 及以上的比例为 65.71%,明显高于高 Treg 组的 40.00%,差异有统计学意义($P<0.05$);此外,低 Treg 组患者所需的平均疗程数为(2.55 \pm 0.38)个、平均血钙浓度(1.02 \pm 0.25) g/L,明显少于或低于高 Treg 组的(4.37 \pm 0.55)个、(2.48 \pm 0.53) g/L,而平均血红蛋白浓度为(101.56 \pm 15.36) μ mol/L,明显高于高 Treg 组的(78.28 \pm 11.21) μ mol/L,差异均有统计学意义($P<0.05$)。结论 Treg 细胞比例高的初治 MM 患者对以硼替佐米为基础治疗方案的治疗反应较差。

【关键词】 调节 T 细胞;多发性骨髓瘤;治疗反应;硼替佐米;部分缓解;血钙浓度;血红蛋白浓度

【中图分类号】 R739.42 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1003—6350(2020)24—3222—03

Effect of regulatory T cells on treatment response of multiple myeloma. JIANG Yin-di, LI Yue, LIU Jie-ban, JIAO Wen-jing, ZHANG Ya-li. Department of Hematology, Central Hospital of Xianyang, Xianyang 712000, Shaanxi, CHINA

【Abstract】 Objective To explore the effect of regulatory T cells (Tregs) in bone marrow on the therapeutic response of newly diagnosed multiple myeloma (MM) patients. **Methods** Treg in bone marrow of 65 MM patients treated with bortezomib as the basic treatment regimen from March 2016 to June 2019 in Department of Hematology, Central Hospital of Xianyang was analyzed by flow cytometry. The median Treg of 65 MM patients was taken as the critical value, and they were divided into high Treg group ($n=35$, Treg \geq 3.22%) and low Treg group ($n=30$, Treg $<$ 3.22%). The gender, age, MM type, mean course of treatment, mean serum calcium concentration, mean hemoglobin concentration and very good partial remission (VGPR) rate of the two groups were compared. **Results** After 65 patients received bortezomib based combined chemotherapy, and 35 patients achieved VGPR or above. Among them, the proportion of patients with VGPR and above in low Treg group was 65.71 versus 40.00% in high Treg group ($P<0.05$). In addition, the average number of courses and mean serum calcium concentration in low Treg group were 2.55 \pm 0.38 and (1.02 \pm 0.25) g/L, which were lower than corresponding 4.37 \pm 0.55 and (2.48 \pm 0.53) g/L in high Treg group, while the average hemoglobin concentration was (101.56 \pm 15.36) μ mol/L, which was higher than (78.28 \pm 11.21) μ mol/L of high Treg group ($P<0.05$). **Conclusion** The newly diagnosed MM patients with high proportion of Treg cells have poor response to bortezomib-based therapy.

【Key words】 Regulatory T cells (Tregs); Multiple myeloma (MM); Therapeutic response; Bortezomib; Partial remission; Serum calcium concentration; Hemoglobin concentration

通讯作者:蒋引娣, E-mail:zhangyujie7699@163.com

- [16] HERZ D, SMITH J, MCLEOD D, et al. Robot-assisted laparoscopic management of duplex renal anomaly: Comparison of surgical outcomes to traditional pure laparoscopic and open surgery [J]. J Pediatr Urol, 2016, 12(1): 44.e1-44.e7.
- [17] MORIYA K, NAKAMURA M, NISHIMURA Y, et al. Prevalence and risk factors of symptomatic urinary tract infection after endoscopic incision for the treatment of ureterocele in children [J]. BJU Int, 2017, 120(3): e738.
- [18] DIRENNA T, LEONARD MP. Watchful waiting for prenatally detected ureteroceles [J]. J Urol, 2006, 175(4): 1493-1495.

- [19] SANDER JC, BILGUTAY AN, STANASEL I, et al. Outcomes of endoscopic incision for the treatment of ureterocele in children at a single institution [J]. J Urol, 2015, 193(2): 662-666.
- [20] ILIC P, JANKOVIC M, MILICKOVIC M, et al. Laser-puncture versus electrosurgery-incision of the ureterocele in neonatal patients [J]. Urol J, 2018, 15(2): 27-32.
- [21] LEE CT, HUNG KH, FANG JS, et al. Implications of sonographic identification of duplex kidney in adults [J]. Chang Gung Med J, 2001, 24(12): 779-785.

(收稿日期:2020-05-20)

多发性骨髓瘤(multiple myeloma, MM)是一组克隆性浆细胞在骨髓中累积形成的一种肿瘤性疾病,大部分患者出现造血功能衰竭和溶骨性破坏^[1-2]。近年来随着蛋白酶体抑制剂,如硼替佐米和免疫调节药物沙利度胺、来那度胺在临床上的广泛应用显著提高了患者的治疗效果,中位生存期由3年提高到7年左右,但目前MM仍然是一种不可治愈的疾病,大部分患者终因疾病进展而死亡^[3-5]。除了骨髓瘤细胞中的分子学和遗传学异常,免疫抑制细胞和免疫抑制分子为骨髓瘤细胞提供的保护性微环境降低了骨髓瘤细胞对治疗的敏感性可能也是降低治疗效果的重要原因^[6-7]。Treg细胞是表达CD4⁺、CD25和转录因子Foxp3的一种T细胞,在促进肿瘤细胞发生免疫逃逸的过程中发挥了重要作用^[8]。目前越来越多的研究表面Treg抑制宿主T细胞发挥抗肿瘤免疫反应是MM疾病进展的重要原因^[9-10]。然而,Treg对MM患者治疗反应的影响尚不明确。因此,本研究对我院接受硼替佐米为基础治疗的MM骨髓中Treg的表达及其对治疗反应的影响进行了分析,现将结果报道如下:

1 资料与方法

1.1 一般资料 回顾性分析2016年3月至2019年6月在咸阳市中心医院血液内科接受以硼替佐米为基础联合化疗(硼替佐米+地塞米松或硼替佐米+地塞米松+环磷酰胺)的65例初治MM患者骨髓中Treg细胞的表达特点及其对治疗的反应。所有患者的诊断符合国际骨髓瘤工作组的诊断标准^[11]。其中男性36例,女性29例;年龄42~75岁,平均(62.2±7.2)岁;IgA型32例,非IgA重链型24例,轻链型9例。排除合并糖尿病、慢性肺病、乙型肝炎和感

染患者。以65例MM患者Treg细胞的中位数作为临界值,分为高Treg组(Treg≥3.22%)35例和低Treg组(Treg<3.22%)30例。

1.2 方法 患者入院后均实施硼替佐米为基础的联合化疗(硼替佐米+地塞米松或硼替佐米+地塞米松+环磷酰胺),每21d为一个疗程,治疗6~8个疗程、达到非常好的治疗反应以上的患者每3个月应用硼替佐米为基础的化疗维持治疗1次。

1.3 观察指标 比较两组患者的性别、年龄、MM类型、平均疗程数、平均血钙浓度、平均血红蛋白浓度以及非常好的部分缓解(VGPR)率。

1.4 疗效评定标准 按国际骨髓瘤工作组的相关诊断标准^[12]评价疗效,分为完全缓解(CR)、非常好的部分缓解(VGPR)、部分缓解(PR)、轻微缓解(MR)、疾病稳定(SD)和疾病进展(PD)。

1.5 统计学方法 应用SPSS19.0软件进行数据统计分析,计量资料以均数±标准差($\bar{x}\pm s$)表示,组间比较采用*t*检验,计数资料组间比较采用 χ^2 检验,以*P*<0.05为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者的基线资料比较 两组患者的一般资料比较差异均无统计学意义(*P*>0.05),见表1。

2.2 两组患者的治疗反应比较 65例患者接受以硼替佐米为基础的联合化疗后,35例患者获得了VGPR及以上的治疗反应,其中低Treg组获得VGPR及以上的比例为65.71%,明显高于高Treg组的40.00%,差异有统计学意义($\chi^2=4.297, P<0.05$)。此外,低Treg组患者所需的平均疗程数、平均血钙浓度明显低于高Treg组,而平均血红蛋白浓度明显高于高Treg组,差异均有统计学意义(*P*<0.05),见表2。

表1 两组患者的基线资料比较

组别	例数	平均年龄($\bar{x}\pm s$,岁)	男/女(例)	MM类型[例(%)]		
				IgA	非IgA重链型	轻链
低Treg组	35	62.5±6.9	19/16	17(48.57)	14(40.00)	4(11.43)
高Treg组	30	61.8±7.3	17/13	15(50.00)	10(33.33)	5(16.67)
<i>t</i> / χ^2 值		0.397	0.037		0.521	
<i>P</i> 值		0.693	0.847		0.771	

表2 两组患者的治疗反应比较($\bar{x}\pm s$)

组别	例数	平均疗程数(个)	平均血红蛋白(g/L)	平均血钙($\mu\text{mol/L}$)
低Treg组	35	2.55±0.38	101.56±15.36	1.02±0.25
高Treg组	30	4.37±0.55	78.28±11.21	2.48±0.53
<i>t</i> 值		15.697	6.876	10.357
<i>P</i> 值		<0.05	<0.05	<0.05

3 讨论

骨髓瘤细胞中的分子学和遗传学异常形成的肿瘤抗原可以被宿主的免疫细胞发现并清除,但是MM一旦形成鲜有自发缓解发生,其中免疫抑制

细胞和免疫抑制分子提供的免疫抑制性微环境降低了肿瘤细胞对化疗的敏感性,可能是疾病进展的重要原因^[6,13]。Treg是构成肿瘤免疫抑制微环境的重要成分,通过直接接触或分泌的细胞因子抑制效应性

T细胞的增殖和活化,在多种实体肿瘤如胃癌、胰腺癌及血液肿瘤中表达增加是患者不良预后的独立危险因素^[14-15]。

本研究最重要的发现是尽管高Treg组和低Treg组MM患者在年龄、疾病类型等方面差异无统计学意义,但高Treg组MM患者中达到VGPR及以上比例的患者显著低于低Treg组,并且所需的治疗周期明显增加。表明诊断时Treg细胞增高的患者预后可能较差,这可能和硼替佐米的作用机制有关,因为硼替佐米与骨髓瘤细胞的蛋白酶体可逆性结合诱导肿瘤细胞的凋亡发挥抗骨髓瘤效应^[16]。然而,持续的抗肿瘤效应需要回复宿主的免疫功能才可能有效地清除残留的骨髓瘤细胞^[17]。本研究与DOSANI等^[18]研究结果均表明接受以硼替佐米为基础方案治疗的MM患者可能不能有效克服免疫抑制性微环境对疾病预后的不良影响。因此,本研究为硼替佐米与具有免疫调节作用的治疗方案联合如来那度胺可能进一步提高患者的治疗效果提供了理论依据。

其次,本研究还发现,高Treg组MM患者的血红蛋白浓度明显低于低Treg组患者,平均血钙浓度高于低Treg组。这与STOCKER等^[19]研究结果类似。这可能是由于Treg细胞形成的免疫抑制性微环境导致骨髓瘤细胞发生免疫逃逸,发生免疫逃逸的骨髓瘤细胞通过释放的血管内皮生长因子、肿瘤坏死因子IL-10等促进破骨细胞活化导致骨组织被重吸收导致溶骨性破坏、高钙血症的形成。

综上所述,Treg细胞增高的患者接受以硼替佐米为基础方案治疗,即使经过较长的治疗周期获得VGPR及以上的比例也较低,因此,对于起病时Treg细胞较高的患者应联合具有免疫调节机制方案可能会进一步提高患者的治疗效果。

参考文献

- [1] MINNIE SA, KUNS RD, GARTLAN KH, et al. Myeloma-escape after stem cell transplantation is a consequence of T cell exhaustion and is prevented by TIGIT blockade [J]. *Blood*, 2018, 132(16): 1675-1688.
- [2] DETAPPE A, BUSTOROS M, MOUHIEDDINE TH, et al. Advances in nanomedicine for multiple myeloma [J]. *Trends Mol Med*, 2018, 24(6): 560-574.
- [3] SIEGEL DS, DIMOPOULOS MA, LUDWIG H, et al. Improvement in overall survival with carfilzomib, lenalidomide, and dexamethasone in patients with relapsed or refractory multiple myeloma [J]. *J Clin Oncol*, 2018, 36(8): 728-734.
- [4] DIMOPOULOS MA, GOLDSCHMIDT H, NIESVIZKY R, et al. Carfilzomib or bortezomib in relapsed or refractory multiple myeloma (ENDEAVOR): an interim overall survival analysis of an open-label, randomised, phase 3 trial [J]. *Lancet Oncol*, 2017, 18(10): 1327-1337.
- [5] 韩富秋, 段建敏, 董海荣. 多发性骨髓瘤的分子遗传学研究进展[J]. *国际检验医学杂志*, 2017, 38(3): 90-92.
- [6] LAUBACH JP, VOORHEES PM, HASSOUN H, et al. Current strategies for treatment of relapsed/refractory multiple myeloma [J]. *Expert Rev Hematol*, 2014, 7(1): 97-111.
- [7] TAMURA H. Immunopathogenesis and immunotherapy of multiple myeloma [J]. *Int J Hematol*, 2018, 107(3): 278-285.
- [8] AHMETLIĆ F, RIEDEL T, HÖMBERG N, et al. Regulatory T cells in an endogenous mouse lymphoma recognize specific antigen peptides and contribute to immune escape [J]. *Cancer Immunol Res*, 2019, 7(4): 600-608.
- [9] GIANNOPOULOS K, KAMINSKA W, HUS I, et al. The frequency of T regulatory cells modulates the survival of multiple myeloma patients: detailed characterization of immune status in multiple myeloma [J]. *Br J Cancer*, 2012, 106(3): 546-552.
- [10] 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.
- [11] 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): e538-548.
- [12] 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.
- [13] FURUKAWA Y, KIKUCHI J. Epigenetic mechanisms of cell adhesion-mediated drug resistance in multiple myeloma [J]. *Int J Hematol*, 2016, 104(3): 281-292.
- [14] BARILLA RM, DISKIN B, CASO RC, et al. Specialized dendritic cells induce tumor-promoting IL-10⁺IL-17⁺ FoxP3^{neg} regulatory CD4⁺ T cells in pancreatic carcinoma [J]. *Nat Commun*, 2019, 10(1): 1424.
- [15] GRECO C, GAETANO VITELLIG VERCILLOG, et al. Reduction of serum IGF-I levels in patients affected with Monoclonal Gammopathies of undetermined significance or Multiple Myeloma. Comparison with bFGF, VEGF and K-ras gene mutation [J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2009, 28(1): 35-42.
- [16] NERI P, BAHLLIS NJ, LONIAL S. New strategies in multiple myeloma: immunotherapy as a novel approach to treat patients with multiple myeloma [J]. *Clin Cancer Res*, 2016, 22(24): 5959-5965.
- [17] GUILLERREY C, HARJUNPÄÄ H, CARRIÉ N, et al. TIGIT immune checkpoint blockade restores CD8⁺ T-cell immunity against multiple myeloma [J]. *Blood*, 2018, 132(16): 1689-1694.
- [18] DOSANI T, COVUT F, BECK R, et al. Significance of the absolute lymphocyte/monocyte ratio as a prognostic immune biomarker in newly diagnosed multiple myeloma [J]. *Blood Cancer J*, 2017, 7(6): e579.
- [19] 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.

(收稿日期:2020-08-17)