

多发性骨髓瘤骨髓微环境及治疗策略综述

曾庆宏¹, 沈婵娟^{2*}

¹吉首大学株洲临床学院, 湖南 湘西

²株洲市中心医院血液内科, 湖南 株洲

收稿日期: 2025年5月3日; 录用日期: 2025年5月27日; 发布日期: 2025年6月4日

摘要

作为一种浆细胞异常增殖的恶性肿瘤, 多发性骨髓瘤(multiple myeloma, MM)呈现出显著的病理异质性。在疾病发生发展机制中, 骨髓免疫微环境(bone marrow microenvironment, BMME)扮演着关键调控角色。针对该微环境的干预措施主要包括: 蛋白酶体抑制类药物(如硼替佐米、卡非佐米及伊沙佐米)、免疫调节剂(如来那度胺与沙利度胺)以及新型生物治疗手段。后者涵盖单克隆抗体疗法(以达雷妥尤单抗和埃罗妥珠单抗为代表)和嵌合抗原受体T细胞(CAR-T)技术, 这些创新性治疗方案的临床应用极大地提升了患者的远期生存质量。本综述探讨MM骨髓微环境的作用机制及其相关治疗策略的最新进展, 以为临床实践提供理论依据。

关键词

多发性骨髓瘤, 骨髓微环境, 免疫治疗

A Review of the Bone Marrow Microenvironment and Therapeutic Strategies in Multiple Myeloma

Qinghong Zeng¹, Chanjuan Shen^{2*}

¹Zhuzhou Clinical College, Jishou University, Xiangxi Hunan

²Hematology Department, Zhuzhou Central Hospital, Zhuzhou Hunan

Received: May 3rd, 2025; accepted: May 27th, 2025; published: Jun. 4th, 2025

Abstract

As a malignant tumor characterized by clonal proliferation of plasma cells, multiple myeloma (MM)

*通讯作者。

文章引用: 曾庆宏, 沈婵娟. 多发性骨髓瘤骨髓微环境及治疗策略综述[J]. 临床医学进展, 2025, 15(6): 1-7.

DOI: 10.12677/acm.2025.1561691

exhibits remarkable pathological heterogeneity. In the mechanisms of pathogenesis and disease progression, the bone marrow immune microenvironment (BMME) plays a pivotal regulatory role. Interventions targeting this microenvironment include proteasome inhibitors (such as bortezomib, carfilzomib, and ixazomib), immunomodulatory agents (including lenalidomide and thalidomide), and novel biologic therapeutics. The latter category encompasses monoclonal antibody therapies (represented by daratumumab and elotuzumab) and chimeric antigen receptor T-cell (CAR-T) technology. The clinical application of these innovative therapeutic regimens has substantially enhanced the long-term survival quality of patients. This review examines recent advances in understanding the mechanisms of action of the MM bone marrow microenvironment and its associated therapeutic strategies, aiming to provide a theoretical foundation for clinical practice.

Keywords

Multiple Myeloma, Bone Marrow Microenvironment, Immunotherapy

Copyright © 2025 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

多发性骨髓瘤(multiple myeloma, MM)是一种恶性浆细胞疾病, 其病理特征为骨髓微环境(bone marrow microenvironment, BMME)中浆细胞克隆性增殖[1], 在老年人中发病率更高, 发病风险随着年龄的增高而升高。MM 的临床演进具有阶段性特点, 在进展至活动性疾病之前, 通常需经历两个前驱病变阶段: 首先为意义未明的单克隆丙种球蛋白血症(monoclonal gammopathies of undetermined significance, MGUS)阶段, 随后可能发展为冒烟型多发性骨髓瘤(smoldering MM, SMM)阶段, 这一疾病演进路径揭示了 MM 发生发展的多阶段特性, 为制定针对性的临床干预策略提供了重要依据[2]。近十年来, MM 的治疗领域取得了显著进展, 免疫调节剂与蛋白酶体抑制剂联合地塞米松已成为 MM 的一线标准治疗方案。此外, 大剂量化疗联合自体造血干细胞移植显著改善了年轻患者的临床预后, 而硼替佐米、来那度胺等新型药物的应用则有效延长了老年患者的生存期[3]。这些治疗突破使得 MM 逐渐转变为一种可控的慢性疾病, 但目前 MM 仍然无法彻底治愈, 患者常面临疾病复发的问题, MGUS 患者以每年 1%的速度转变为 MM [4][5]。研究发现, 在 MGUS 阶段, 微环境中 T 细胞、NK 细胞等成分富集显著, 可能提示免疫反应的早期启动, 提示了多发性骨髓瘤前驱阶段的免疫微环境受损[6]。

2. 骨髓微环境

2.1. 微环境成分

骨髓微环境作为骨髓瘤细胞生存和增殖的主要场所, 其重要性已被广泛证实。从功能学角度, 骨髓微环境可划分为细胞性和非细胞性两大类, 二者在骨髓瘤进展过程中呈现不同但相互作用的功能[7]。在细胞性成分中, 既包含造血系细胞也包含非造血系细胞: 前者主要涉及 T 细胞、B 细胞、自然杀伤(NK)细胞以及髓系来源抑制性细胞(MDSCs) [8]; 后者则包括骨髓基质细胞、具有抑制特性的树突状细胞(DCs)、间充质干细胞(MSCs)、成骨细胞、破骨细胞、内皮细胞、巨噬细胞、肿瘤相关巨噬细胞(TAMs)、癌相关成纤维细胞(CAFs)等等[8][9], 这些细胞共同参与了骨髓微环境稳态的调控。非细胞性成分则主要包含细胞外基质(ECM)、细胞因子和生长因子如 SCF (干细胞因子)、TGF- β 、IL-6 等[8][10], 这些因子调控造血

干细胞的自我更新和分化等, 这些成分通过与细胞性成分相互作用, 形成了复杂的调控网络, 确保骨髓微环境功能的正常发挥[11]-[13]。正常情况下, BMME 通过分泌生长因子和细胞因子维持造血平衡, 并为免疫细胞提供栖息地。在疾病状态下, BMME 发生重塑, 为恶性细胞提供“庇护所”, 促进其存活、增殖和耐药性。肿瘤细胞通过与 BMME 中的成骨细胞、破骨细胞、内皮细胞等相互作用, 诱导免疫抑制环境, 从而逃避免疫监视在骨髓瘤的发展过程中, 可溶性因子及骨髓内特定细胞群构建的免疫抑制性肿瘤微环境发挥着关键调节作用。虽然 T 细胞具备识别和清除骨髓瘤细胞的能力, 但其免疫监视功能往往因 T 细胞耗竭及免疫抑制性微环境的存在而受限。髓系来源抑制性细胞和树突状细胞通过分泌 IL-10 等免疫抑制因子, 进一步抑制了 T 细胞的功能[11] [14]。因此, 深入探究骨髓微环境对骨髓瘤的调控机制, 将为开发针对性的靶向治疗方案提供重要理论依据。

2.2. 细胞成分在 MM 中的作用

多发性骨髓瘤的发生和发展受机体免疫状态的影响, 尤其是 T 细胞亚群的各个核心成员, 近年研究进展表明, 骨髓及外周血中免疫细胞表型改变、黏附分子表达异常及细胞因子分泌模式的重塑, 是肿瘤发生发展的重要生物学标志。有研究[15]揭示, 多发性骨髓瘤患者体内存在 T 淋巴细胞亚群失衡现象, 具体表现为不同亚群细胞的比例异常及其功能失调。这种免疫细胞层面的紊乱, 进一步诱导了免疫耐受机制的形成, 削弱了机体对肿瘤细胞的免疫监视能力, 同时为骨髓瘤细胞的恶性增殖创造了有利的微环境。这些免疫系统的异常改变, 被认为是推动多发性骨髓瘤病情进展的关键因素之一。

关于 MM 患者外周血 T 细胞亚群研究分析[16] [17]显示, Th1/Th2 比值失衡与疾病分期显著相关, CD4+ CD25+调节性 T 细胞比例升高则提示免疫耐受机制的形成。细胞因子网络紊乱同样具有病理意义, IL-6/STAT3 信号通路的持续激活不仅促进 MM 细胞增殖, 还通过上调 VEGF 诱导血管新生, 形成促进肿瘤生长的微环境正反馈环路。在多发性骨髓瘤的发生及进展过程中, 肿瘤免疫微环境发挥着重要作用。

Tregs 是骨髓瘤中最明显的免疫抑制细胞群之一。Tregs 通过直接的细胞相互作用和分泌转化生长因子- β (TGF- β) 和 IL-10 等具有免疫抑制活性的细胞因子, 广泛抑制 Th1、Th17、细胞毒性 T 淋巴细胞(CTL)、巨噬细胞以 DC 的抗肿瘤免疫功能, 从而在维持肿瘤微环境免疫耐受状态中扮演关键角色[18]。

多发性骨髓瘤的病情进展与其有效抑制和规避宿主免疫防御机制密切相关。在骨髓微环境中, 尽管骨髓瘤细胞周围存在具有肿瘤识别和清除能力的 T 淋巴细胞、B 淋巴细胞及 NK 细胞, 但瘤细胞通过上调程序性死亡配体-1 (PD-L1) 等免疫检查点分子, 以及 TIGIT 配体 CD155 和 LAG3 配体 GAL-9 的表达, 同时伴随骨髓基质细胞的调控失衡, 共同构建了一个免疫抑制性微环境。这种微环境能够显著削弱 T 细胞和 B 细胞的抗肿瘤功能, 帮助瘤细胞逃避天然免疫和适应性免疫系统的攻击, 从而在患者体内形成有利于肿瘤生长的免疫抑制状态[19] [20]。在 MM 的病理发展过程中, 肿瘤细胞分泌特定的免疫调节因子, 导致免疫抑制性细胞群体显著扩增, 特别是 Tregs 细胞数量的增加, 直接抑制了细胞毒性 CD8+ T 细胞的增殖及其抗肿瘤效应。这种免疫细胞亚群的动态失衡, 进一步削弱了机体对肿瘤的免疫应答能力, 促使骨髓微环境逐渐演变为免疫耐受状态。这种状态为 MM 细胞提供了规避免疫监视的有利条件, 形成了支持其生存和增殖的免疫微环境, 构成了 MM 免疫逃逸的重要机制之一[21]。

在 MGUS 向活动性骨髓瘤进展的过程中, BMME 中 Tregs 的比例呈现逐步上升趋势, 反之, 在来那度胺加地塞米松治疗有效后, Tregs 的比例下降, 表明 Tregs 比例的变化不仅反映了疾病状态, 还可作为评估治疗响应的重要指标[22]。包括 Bregs 和 TAMs 在内的所有免疫抑制细胞的一个共同特征是表达高水平的 CD38, 这可以被 CD38 导向的抗体如达雷妥单抗和伊沙妥昔单抗抑制[23]。达雷妥单抗的应用能够迅速减少 CD38+调节性 T 细胞(Tregs)和调节性 B 细胞(Bregs)的数量, 这一过程与骨髓瘤患者体内 CD4+和 CD8+ T 细胞的克隆性扩增密切相关。因此, 针对 CD38 的靶向单克隆抗体治疗, 在直接作用于

CD38 阳性的骨髓瘤细胞的同时, 还能够重塑骨髓微环境的免疫功能, 促进有效的抗 MM T 细胞应答。间质基质细胞(MSCs)也有助于形成免疫抑制环境。由 toll 样受体(TLR4)信号介导的骨髓瘤细胞和间充质干细胞之间的串扰促进了肿瘤微环境的转化, 并促使间充质干细胞进入促进肿瘤生长和免疫逃避的表型。

2.3. 细胞因子成分在 MM 中的作用

炎症细胞在 MM 肿瘤细胞的生长和疾病进展过程中扮演了关键角色。细胞因子可划分为促炎与抗炎两大亚群。促炎细胞因子包括 IL-6、IL-17 等, 而抗炎细胞因子则以 IL-10 为代表。MM 患者在不同病程分期中, 其血清细胞因子浓度存在显著差异。随着病情的进展, 细胞因子水平显著升高, 其中 IL-6、IL-10、IFN- γ 及 TNF- α 的表达波动幅度最为显著。这些细胞因子的变化提示其可作为监测 MM 病情进展的有效指标。通过调控微环境内细胞因子的网络平衡, 有望改善患者的生存预后[24]。已有研究[13][25]表明, IL-10 和 IL-6 作为关键细胞因子在 MM 患者的病情进程中发挥了重要作用。它们不仅参与调控 MM 细胞的增殖, 还与 MM 对化疗的抗性密切相关。其中, IL-6 浓度的升高与 MM 相关的多种临床表现紧密相关, 包括肾脏损害、血小板减少、贫血、骨病变及血栓形成等。作为 MM 的核心生长因子, IL-6 可通过 gp130/STAT3 通路促进肿瘤细胞存活, 并与 IL-17 协同诱导破骨细胞活化, 从而加剧骨破坏。另一方面, IL-10 通过抑制树突状细胞(DC)成熟和 T 细胞活化, 维持免疫抑制微环境。在 MM、淋巴瘤等多种恶性肿瘤中, 血清中高浓度的 IL-6 往往是不良预后的重要预示因子[26]。

多发性骨髓瘤微环境中的免疫抑制细胞与细胞因子通过多维度协同作用形成恶性循环。Tregs 细胞通过分泌 IL-10 和转化生长因子- β (TGF- β), 驱动髓系来源抑制细胞(MDSCs)向 M2 型肿瘤相关巨噬细胞(TAM)分化[27], 而 TAM 进一步分泌 IL-6 和 IL-10, 不仅直接促进骨髓瘤细胞存活, 还通过激活 STAT3 信号通路增强 Tregs 的扩增。同时, 骨髓基质细胞在 IL-6 的刺激下分泌血管内皮生长因子(VEGF), 诱导微血管新生和缺氧微环境, 进而激活缺氧诱导因子-1 α (HIF-1 α), 上调 CXCR4/SDF-1 α 轴, 募集更多 MDSCs 和 Tregs 进入骨髓腔[28]。这一系列级联反应最终导致免疫抑制性微环境的自我强化, 成为疾病进展和耐药的核心驱动力。

3. 相关治疗策略

在当代医学治疗领域, 多种创新药物和生物疗法为临床治疗提供了丰富的选择。其中, 蛋白酶体抑制剂作为一类重要的治疗药物, 包括硼替佐米、卡非佐米和伊沙佐米等, 通过抑制蛋白酶体活性来发挥其治疗作用。同时, 免疫调节剂如来那度胺和沙利度胺, 也在调节机体免疫反应方面发挥着关键作用。此外, 生物疗法的快速发展为治疗提供了新的方向, 其中单克隆抗体以其高度特异性的靶向治疗特性, 以及嵌合抗原受体(CAR)-T 细胞治疗通过基因工程改造 T 细胞来增强其抗肿瘤能力, 都展现了生物医学技术的突破性进展。这些治疗手段的协同应用, 不仅体现了现代医学治疗策略的多元化特征, 也为改善患者预后提供了新的可能。以达雷妥尤单抗和艾萨妥昔单抗为代表的 CD38 靶向单克隆抗体, 通过激活抗体依赖的细胞毒性作用(ADCC)、抗体介导的吞噬作用(ADCP)以及补体依赖的细胞溶解(CDC)等多种免疫介导的杀伤机制, 有效清除多发性骨髓瘤细胞[28]。这类药物不仅能够直接清除多发性骨髓瘤细胞, 还可通过重塑肿瘤免疫微环境, 提升宿主抗肿瘤免疫反应。临床研究证实, 此类治疗手段可显著改善患者的预后, 延长生存时间, CD38 单克隆抗体已被纳入新诊断多发性骨髓瘤患者的标准治疗方案。

免疫调节剂(如沙利度胺、来那度胺)在 MM 治疗中通过靶向 Cereblon (CRBN)依赖性蛋白酶体降解通路, 发挥双重抗肿瘤与免疫调控作用[29]。其核心机制在于诱导转录因子 Ikaros (IKZF1)和 Aiolos (IKZF3)的泛素化降解, 从而解除其对 IL-2 和 IFN- γ 基因的转录抑制, 促使 T 细胞活化并分泌高水平的 IL-2 和 IFN- γ , 同时抑制调节性 T 细胞(Tregs)的扩增及 IL-10 的分泌[29]。自利妥昔单抗问世以来, 单克隆抗体

一直是治疗其他 B 细胞恶性肿瘤如非霍奇金淋巴瘤的中流砥柱, 这些药物靶向高水平表达或仅在恶性浆细胞上表达的细胞表面蛋白, 通过多种机制发挥其细胞毒作用[30]。

在 BMME 中, 免疫编辑是一个动态过程, 它可能在疾病初期诱导免疫耐受的形成, 使肿瘤细胞能够规避机体的免疫监视, 这一机制被认为是 MM 病情进展的关键因素之一。针对这一重要的肿瘤免疫逃逸机制, 为开发新型的免疫治疗策略提供了潜在的干预靶点。除了现有的常规治疗模式, 多发性骨髓瘤的免疫治疗领域正在积极探索多种创新策略, 以期更有效地控制疾病进展并提高患者预后[19]。这些新策略聚焦于靶向调控 BMME 免疫编辑过程中的关键分子, 旨在重塑微环境内的免疫平衡, 打破肿瘤免疫逃逸机制, 如免疫检查点分子如 CXCR4、含有免疫球蛋白和 ITIM 结构域的 T 细胞免疫受体(TIGIT)、程序性死亡受体-1 (PD-1)及细胞毒性 T 淋巴细胞相关蛋白-4 (CTLA-4)等, 已被明确为介导肿瘤免疫耐受的重要靶点[18] [21]。通过开发针对这些免疫检查点的特异性阻断剂, 有望逆转 MM 细胞对机体免疫系统的抑制效应, 恢复有效的抗肿瘤免疫应答, 为 MM 患者提供更具前景的治疗选择。当前, 针对 MM 的免疫治疗药物研发中, 涌现了多类具有创新机制的药物分子, 其中, 如新型药物包括 CD137 阻断剂、间充质干细胞(MSC)来源的微囊泡阻断剂等, 这些实验性药物通过靶向肿瘤微环境中的特定免疫调节通路, 旨在打破免疫耐受、恢复抗肿瘤免疫应答[12] [21]。这些药物的综合应用, 有望为 MM 患者带来更持久的疾病控制和生存获益。

双特异性抗体通过同时靶向多发性骨髓瘤细胞表面抗原(如 BCMA、GPRC5D)和 T 细胞表面 CD3 分子, 形成免疫突触以激活 T 细胞介导的肿瘤杀伤作用[31], Teclistamab (BCMA/CD3)和 Talquetamab (GPRC5D/CD3)已获批用于复发/难治性多发性骨髓瘤(RRMM), 总体反应率(ORR)达 60%~70%, 完全缓解率(CR) 30%~40%, 中位无进展生存期(PFS)约 12 个月[32]。相较于 CAR-T 疗法, 双抗具有“即用型”优势, 无需个体化制备, 尤其适用于疾病快速进展患者。然而, 其挑战包括 T 细胞耗竭、靶抗原逃逸(如 BCMA 下调)以及感染风险增加[31]。

多发性骨髓瘤的治疗策略呈现多元化特征, 各类疗法在机制与临床应用中存在显著差异。蛋白酶体抑制剂通过抑制蛋白酶体活性快速诱导肿瘤细胞凋亡, 与免疫调节剂联用可显著延长无进展生存期, 但其剂量依赖性周围神经病变和心血管毒性限制了长期应用[33] [34]。免疫调节剂通过降解 IKZF1/3 蛋白解除 T 细胞抑制信号, 在维持治疗中可延长缓解期至 3 年以上[35], 但血液学毒性和 CRBN 通路突变导致的继发耐药成为主要挑战。CD38 单抗通过 ADCC/ADCP/CDC 多重机制清除肿瘤细胞, 联合治疗可将 12 个月 PFS 率提升至 60.7%, 然而单药疗效有限(ORR 约 30%), 且 CD38 抗原下调导致 40%患者出现继发耐药[36] [37]。CAR-T 细胞疗法在复发/难治性患者中实现深度缓解, 部分患者应答持续超过 2 年, 但严重细胞因子释放综合征、神经毒性风险以及长达 4~6 周的制备周期制约其广泛应用[38] [39]。免疫检查点抑制剂理论上可逆转免疫抑制微环境, 但单药 ORR 不足 15%, 其自身免疫毒性进一步限制临床应用[40]。当前联合治疗策略通过机制协同将 ORR 提升, 但多重免疫抑制微环境仍是耐药的核心屏障, 需开发靶向肿瘤代谢微环境和表观遗传调控的新型药物以突破现有治疗瓶颈。

4. 展望

在 MGUS 进展至 MM 的过程中, MMME 内免疫细胞的动态重塑显著推动了疾病进程, 多发性骨髓瘤的免疫逃逸是细胞成分与细胞因子动态互作的结果, 鉴于骨髓瘤细胞的存活高度依赖 BMME 提供的支持信号, 针对这一微环境的治疗干预已逐渐成为骨髓瘤治疗领域的新颖且有效的策略。深入解析 MM 细胞与 BMME 之间的复杂交互作用, 不仅有助于阐明 MM 的疾病演进机制, 还为优化治疗策略及精准预测患者临床预后提供了关键视角。随着对 MM 免疫微环境研究的不断深入, 特别是肿瘤微环境中免疫细胞亚群功能异质性及细胞因子网络调控机制的阐明, 为开发基于微环境调控的免疫治疗新策略提供了重

要契机。未来, 通过基于肿瘤微环境免疫特性的精准调控, 并探索药物联合应用方案, 有望实现对 MM 的个体化精准治疗, 从而显著改善患者的临床预后。

参考文献

- [1] 黑肖飞, 卢绪章. 多发性骨髓瘤微环境介导的免疫逃逸机制研究[J]. 中国临床研究, 2024, 37(6): 950-954.
- [2] Kumar, S.K., Rajkumar, V., Kyle, R.A., van Duin, M., Sonneveld, P., Mateos, M., *et al.* (2017) Multiple Myeloma. *Nature Reviews Disease Primers*, **3**, Article No. 17046. <https://doi.org/10.1038/nrdp.2017.46>
- [3] Goel, U., Usmani, S. and Kumar, S. (2022) Current Approaches to Management of Newly Diagnosed Multiple Myeloma. *American Journal of Hematology*, **97**, S3-S25. <https://doi.org/10.1002/ajh.26512>
- [4] 《中国多发性骨髓瘤创新药物可及性研究》编写委员会. 中国多发性骨髓瘤创新药物可及性研究[J]. 药品评价, 2020, 17(0): 1-11, 42.
- [5] 李洪杰, 母润红. 多发性骨髓瘤免疫微环境及治疗[J]. 中国免疫学杂志, 2020, 36(20): 2547-2551, 2557.
- [6] Zavidij, O., Haradhvala, N.J., Mouhieddine, T.H., Sklavenitis-Pistofidis, R., Cai, S., Reidy, M., *et al.* (2020) Single-Cell RNA Sequencing Reveals Compromised Immune Microenvironment in Precursor Stages of Multiple Myeloma. *Nature Cancer*, **1**, 493-506. <https://doi.org/10.1038/s43018-020-0053-3>
- [7] Granata, V., Crisafulli, L., Nastasi, C., Ficara, F. and Sobacchi, C. (2022) Bone Marrow Niches and Tumour Cells: Lights and Shadows of a Mutual Relationship. *Frontiers in Immunology*, **13**, Article 884024. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.884024>
- [8] Sharma, N.S. and Choudhary, B. (2023) Good Cop, Bad Cop: Profiling the Immune Landscape in Multiple Myeloma. *Biomolecules*, **13**, Article 1629. <https://doi.org/10.3390/biom13111629>
- [9] Bhowmick, K., von Suskil, M., Al-Odat, O.S., Elbezanti, W.O., Jonnalagadda, S.C., Budak-Alpdogan, T., *et al.* (2024) Pathways to Therapy Resistance: The Sheltering Effect of the Bone Marrow Microenvironment to Multiple Myeloma Cells. *Heliyon*, **10**, e33091. <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2024.e33091>
- [10] Alipoor, S.D. and Chang, H. (2023) Exosomal miRNAs in the Tumor Microenvironment of Multiple Myeloma. *Cells*, **12**, Article 1030. <https://doi.org/10.3390/cells12071030>
- [11] García-Ortiz, A., Rodríguez-García, Y., Encinas, J., Maroto-Martín, E., Castellano, E., Teixidó, J., *et al.* (2021) The Role of Tumor Microenvironment in Multiple Myeloma Development and Progression. *Cancers*, **13**, Article 217. <https://doi.org/10.3390/cancers13020217>
- [12] Brigle, K. and Rogers, B. (2017) Pathobiology and Diagnosis of Multiple Myeloma. *Seminars in Oncology Nursing*, **33**, 225-236. <https://doi.org/10.1016/j.soncn.2017.05.012>
- [13] Desantis, V., Savino, F.D., Scaringella, A., Potenza, M.A., Nacci, C., Frassanito, M.A., *et al.* (2022) The Leading Role of the Immune Microenvironment in Multiple Myeloma: A New Target with a Great Prognostic and Clinical Value. *Journal of Clinical Medicine*, **11**, Article 2513. <https://doi.org/10.3390/jcm11092513>
- [14] Caraccio, C., Krishna, S., Phillips, D.J. and Schürch, C.M. (2020) Bispecific Antibodies for Multiple Myeloma: A Review of Targets, Drugs, Clinical Trials, and Future Directions. *Frontiers in Immunology*, **11**, Article 501. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.00501>
- [15] Leblay, N., Maity, R., Hasan, F. and Neri, P. (2020) Deregulation of Adaptive T Cell Immunity in Multiple Myeloma: Insights into Mechanisms and Therapeutic Opportunities. *Frontiers in Oncology*, **10**, Article 636. <https://doi.org/10.3389/fonc.2020.00636>
- [16] Liu, Y., Xie, Y., Han, X., Li, P., Zhou, J., Hu, X., *et al.* (2023) Th9/IL-9 May Participate in the Pathogenesis of Multiple Myeloma. *International Journal of Laboratory Hematology*, **46**, 322-328. <https://doi.org/10.1111/ijlh.14210>
- [17] Wang, W., Sung, N., Gilman-Sachs, A. and Kwak-Kim, J. (2020) T Helper (Th) Cell Profiles in Pregnancy and Recurrent Pregnancy Losses: Th1/Th2/Th9/Th17/Th22/Tfh Cells. *Frontiers in Immunology*, **11**, Article 2025. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.02025>
- [18] Wang, J., De Veirman, K., De Beule, N., Maes, K., De Bruyne, E., Van Valckenborgh, E., *et al.* (2015) The Bone Marrow Microenvironment Enhances Multiple Myeloma Progression by Exosome-Mediated Activation of Myeloid-Derived Suppressor Cells. *Oncotarget*, **6**, 43992-44004. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.6083>
- [19] Nakamura, K., Smyth, M.J. and Martinet, L. (2020) Cancer Immunoediting and Immune Dysregulation in Multiple Myeloma. *Blood*, **136**, 2731-2740. <https://doi.org/10.1182/blood.2020006540>
- [20] Lv, J., Sun, H., Gong, L., Wei, X., He, Y., Yu, Z., *et al.* (2022) Aberrant Metabolic Processes Promote the Immunosuppressive Microenvironment in Multiple Myeloma. *Frontiers in Immunology*, **13**, Article 1077768. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.1077768>
- [21] Ho, M., Xiao, A., Yi, D., Zanwar, S. and Bianchi, G. (2022) Treating Multiple Myeloma in the Context of the Bone

- Marrow Microenvironment. *Current Oncology*, **29**, 8975-9005. <https://doi.org/10.3390/curroncol29110705>
- [22] Kuwahara-Ota, S., Shimura, Y., Steinebach, C., Isa, R., Yamaguchi, J., Nishiyama, D., *et al.* (2020) Lenalidomide and Pomalidomide Potently Interfere with Induction of Myeloid-derived Suppressor Cells in Multiple Myeloma. *British Journal of Haematology*, **191**, 784-795. <https://doi.org/10.1111/bjh.16881>
 - [23] Feng, X., Zhang, L., Acharya, C., An, G., Wen, K., Qiu, L., *et al.* (2017) Targeting CD38 Suppresses Induction and Function of T Regulatory Cells to Mitigate Immunosuppression in Multiple Myeloma. *Clinical Cancer Research*, **23**, 4290-4300. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.ccr-16-3192>
 - [24] 严志民, 刘彦权, 黄走方, 等. T 细胞亚群与细胞因子水平变化在多发骨髓瘤患者临床诊疗及预后评估中的价值[J]. 中国实验血液学杂志, 2022, 30(6): 1791-1796.
 - [25] Kawano, Y., Roccaro, A., Azzi, J. and Ghobrial, I. (2017) Multiple Myeloma and the Immune Microenvironment. *Current Cancer Drug Targets*, **17**, 806-817. <https://doi.org/10.2174/1568009617666170214102301>
 - [26] Li, Y., Du, Z., Wang, X., Wang, G. and Li, W. (2016) Association of *IL-6* Promoter and Receptor Polymorphisms with Multiple Myeloma Risk: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Genetic Testing and Molecular Biomarkers*, **20**, 587-596. <https://doi.org/10.1089/gtmb.2015.0169>
 - [27] Griess, B., Mir, S., Datta, K. and Teoh-Fitzgerald, M. (2020) Scavenging Reactive Oxygen Species Selectively Inhibits M2 Macrophage Polarization and Their Pro-Tumorigenic Function in Part, via Stat3 Suppression. *Free Radical Biology and Medicine*, **147**, 48-60. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2019.12.018>
 - [28] De Luca, F., Allegra, A., Di Chio, C., Previti, S., Zappalà, M. and Ettari, R. (2023) Monoclonal Antibodies: The Greatest Resource to Treat Multiple Myeloma. *International Journal of Molecular Sciences*, **24**, Article 3136. <https://doi.org/10.3390/ijms24043136>
 - [29] Gandhi, A.K., Kang, J., Havens, C.G., Conklin, T., Ning, Y., Wu, L., *et al.* (2013) Immunomodulatory Agents Lenalidomide and Pomalidomide Co-Stimulate T Cells by Inducing Degradation of T Cell Repressors Ikaros and Aiolos via Modulation of the E3 Ubiquitin Ligase Complex CRL4^{CRBN}. *British Journal of Haematology*, **164**, 811-821. <https://doi.org/10.1111/bjh.12708>
 - [30] Sperling, A.S. and Anderson, K.C. (2021) Facts and Hopes in Multiple Myeloma Immunotherapy. *Clinical Cancer Research*, **27**, 4468-4477. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.ccr-20-3600>
 - [31] Devasia, A.J., Chari, A. and Lancman, G. (2024) Bispecific Antibodies in the Treatment of Multiple Myeloma. *Blood Cancer Journal*, **14**, Article No. 158. <https://doi.org/10.1038/s41408-024-01139-y>
 - [32] Pan, D. and Richter, J. (2023) Teclistamab for Multiple Myeloma: Clinical Insights and Practical Considerations for a First-In-Class Bispecific Antibody. *Cancer Management and Research*, **15**, 741-751. <https://doi.org/10.2147/cmar.s372237>
 - [33] Richardson, P.G., Sonneveld, P., Schuster, M.W., Irwin, D., Stadtmauer, E.A., Facon, T., *et al.* (2005) Bortezomib or High-Dose Dexamethasone for Relapsed Multiple Myeloma. *New England Journal of Medicine*, **352**, 2487-2498. <https://doi.org/10.1056/nejmoa043445>
 - [34] Siegel, D., Martin, T., Nooka, A., Harvey, R.D., Vij, R., Niesvizky, R., *et al.* (2013) Integrated Safety Profile of Single-Agent Carfilzomib: Experience from 526 Patients Enrolled in 4 Phase II Clinical Studies. *Haematologica*, **98**, 1753-1761. <https://doi.org/10.3324/haematol.2013.089334>
 - [35] McCarthy, P.L., Holstein, S.A., Petrucci, M.T., Richardson, P.G., Hulin, C., Tosi, P., *et al.* (2017) Lenalidomide Maintenance after Autologous Stem-Cell Transplantation in Newly Diagnosed Multiple Myeloma: A Meta-Analysis. *Journal of Clinical Oncology*, **35**, 3279-3289. <https://doi.org/10.1200/jco.2017.72.6679>
 - [36] Mateos, M., Dimopoulos, M.A., Cavo, M., Suzuki, K., Jakubowiak, A., Knop, S., *et al.* (2018) Daratumumab Plus Bortezomib, Melphalan, and Prednisone for Untreated Myeloma. *New England Journal of Medicine*, **378**, 518-528. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1714678>
 - [37] Nijhof, I.S., Casneuf, T., van Velzen, J., van Kessel, B., Axel, A.E., Syed, K., *et al.* (2016) CD38 Expression and Complement Inhibitors Affect Response and Resistance to Daratumumab Therapy in Myeloma. *Blood*, **128**, 959-970. <https://doi.org/10.1182/blood-2016-03-703439>
 - [38] Berdeja, J.G., Madduri, D., Usmani, S.Z., Jakubowiak, A., Agha, M., Cohen, A.D., *et al.* (2021) Ciltacabtagene Autoleucel, a B-Cell Maturation Antigen-Directed Chimeric Antigen Receptor T-Cell Therapy in Patients with Relapsed or Refractory Multiple Myeloma (CARTITUDE-1): A Phase 1b/2 Open-Label Study. *The Lancet*, **398**, 314-324. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(21\)00933-8](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(21)00933-8)
 - [39] Brudno, J.N. and Kochenderfer, J.N. (2016) Toxicities of Chimeric Antigen Receptor T Cells: Recognition and Management. *Blood*, **127**, 3321-3330. <https://doi.org/10.1182/blood-2016-04-703751>
 - [40] Lesokhin, A.M., Ansell, S.M., Armand, P., Scott, E.C., Halwani, A., Gutierrez, M., *et al.* (2016) Nivolumab in Patients with Relapsed or Refractory Hematologic Malignancy: Preliminary Results of a Phase Ib Study. *Journal of Clinical Oncology*, **34**, 2698-2704. <https://doi.org/10.1200/jco.2015.65.9789>