

免疫轻瘫在多发性骨髓瘤患者中的研究进展

何佳丽¹ 熊 华² (通讯作者)

1.青海大学临床医学院 青海 西宁 810000

2.青海大学附属医院 青海 西宁 810000

【摘 要】：多发性骨髓瘤 (multiple myeloma, MM) 是一种起源于骨髓浆细胞的恶性血液系统疾病，免疫轻瘫作为其常见的伴随免疫功能紊乱状态，以未受累免疫球蛋白水平显著降低为核心特征，直接影响患者感染风险、治疗效果及预后。本文系统综述免疫轻瘫在 MM 患者中的发病机制、临床特征、诊断标准、与疾病进展的关联及治疗策略的研究进展，重点分析硼替佐米-来那度胺-地塞米松 (VRD) 等诱导治疗方案对免疫轻瘫的逆转作用及免疫替代治疗的应用价值，并探讨免疫轻瘫作为预后评估指标的临床意义，为 MM 患者的个体化治疗及免疫功能管理提供参考。

【关键词】：多发性骨髓瘤；免疫轻瘫；发病机制；治疗进展；预后

DOI:10.12417/2811-051X.26.02.003

1 引言

多发性骨髓瘤是全球第二大血液系统恶性肿瘤，我国发病率呈逐年上升趋势，主要影响中老年人，男性发病率略高于女性^[1]。其核心病理特征为骨髓内浆细胞异常克隆增殖，分泌大量单克隆免疫球蛋白，导致骨骼损害、贫血、肾功能损害等典型临床表现^[2]。免疫轻瘫作为 MM 患者体液免疫缺陷的关键表现，最早被定义为未受累免疫球蛋白水平低于实验室参考值下限，近年来研究证实其在初诊 MM 患者中发生率高达 90.1%，其中重度及以上患者占比达 76.1%，显著增加患者感染风险并影响治疗预后^[3]。随着蛋白酶体抑制剂、免疫调节剂等新药的临床应用，MM 治疗缓解率显著提升，但免疫轻瘫的改善程度与治疗效果及长期生存的关联逐渐成为研究热点^[4]。本文就免疫轻瘫在 MM 患者中的研究进展进行综述，为临床管理提供理论依据。

2 免疫轻瘫的发病机制

MM 患者免疫轻瘫的发生是克隆浆细胞异常增殖与骨髓微环境紊乱共同作用的结果，核心机制围绕体液免疫抑制及细胞免疫失衡展开，具体包括以下方面。

2.1 克隆浆细胞的直接抑制作用

异常克隆浆细胞在骨髓内大量增殖，通过占据造血微环境关键位点，剥夺正常 B 细胞发育所需的营养因子及信号分子，导致 B 细胞分化受阻于未成熟阶段，无法正常发育为浆细胞并分泌免疫球蛋白^[5]。同时，克隆浆细胞分泌的 M 蛋白可通过空间位阻效应干扰正常免疫球蛋白的折叠及分泌过程，且研究证实未受累免疫球蛋白或轻链水平与正常免疫球蛋白水平呈显著负相关，进一步加剧免疫功能紊乱^[6]。

2.2 T 细胞亚群失衡与免疫调节异常

MM 患者存在显著的 T 细胞亚群紊乱，CD4⁺辅助 T 细胞数量减少且功能受损，无法有效为 B 细胞提供活化信号^[7]；CD8⁺ 细胞毒性 T 细胞过度活化但靶向杀伤功能减弱，反而分泌大

量炎症因子抑制正常免疫细胞功能。调节性 T 细胞 (Treg) 比例升高，通过分泌 IL-10、TGF- β 等抗炎因子营造免疫抑制微环境，进一步抑制 B 细胞增殖分化及抗体分泌，形成恶性循环^[8]。

2.3 骨髓微环境的协同抑制效应

骨髓基质细胞与克隆浆细胞通过黏附分子相互作用，分泌 IL-6、TNF- α 等细胞因子，不仅促进克隆浆细胞增殖，还可抑制骨髓造血干细胞向淋巴系分化，减少 B 细胞前体生成^[9]。此外，骨髓微环境中树突状细胞功能受损，抗原呈递能力下降，无法有效激活初始 T 细胞，导致体液免疫应答启动障碍，加重免疫轻瘫程度^[10]。

3 免疫轻瘫的临床特征与诊断标准

3.1 临床特征

3.1.1 高发生率与分级差异性

初诊 MM 患者中免疫轻瘫发生率高达 90.1%，其中轻度占 14.0%，中度占 28.6%，重度占 9.9%。不同 MM 分型中，IgG 型 MM 患者的重度免疫轻瘫发生率最高 (58.3%)，其次为 IgA 型 (45.2%)，而轻链型 MM 患者的极重度免疫轻瘫发生率最高 (18.6%)^[11]。轻链型 MM 患者虽无完整 M 蛋白分泌，但轻链沉积可更严重地破坏骨髓微环境，导致免疫功能极度受损^[12]。此外，国际分期系统 (R-ISS) 显示，R-ISS II/III 期患者的重度免疫轻瘫发生率显著高于 R-ISS I 期患者，提示免疫轻瘫严重程度与疾病负荷呈正相关^[13]。

3.1.2 感染风险的分层关联

尽管部分研究显示免疫轻瘫程度与感染发生率无直接统计学关联，但多数临床数据证实，免疫轻瘫是 MM 患者感染的独立危险因素。国内多中心研究显示，MM 患者整体感染发生率为 26.8%，其中轻度免疫轻瘫患者感染发生率为 18.2%，中度为 25.6%，重度及以上为 38.9%，且重度患者的严重感染发生率是轻度患者的 3.2 倍^[14]。常见感染类型中，细菌性感染占 65.3%，病毒性感染占 28.6%，真菌性感染占 6.1%。值得注意

的是,接受免疫调节剂治疗的患者,即使是轻度免疫轻瘫,感染发生率也会显著升高,这与药物导致的T细胞功能进一步抑制有关^[15]。

3.1.3 治疗响应的动态变化

免疫轻瘫的改善程度与MM治疗缓解深度密切相关,且具有动态变化特征。苏州大学附属第一医院的研究显示,接受VRD方案诱导治疗3个疗程后,完全缓解患者的免疫轻瘫改善率达62.5%,免疫轻瘫的改善主要表现为未受累免疫球蛋白水平的升高,CR患者的IgG、IgA、IgM水平分别较治疗前升高45.2%、38.6%、32.1%^[16]。此外,自体造血干细胞移植可进一步提升免疫轻瘫改善率,ASCT后12个月,CR患者的免疫轻瘫完全恢复率达37.5%,显著高于单纯诱导治疗患者的18.8% ($P<0.05$)^[16]。但需注意,约30%的患者即使达到CR,免疫轻瘫仍持续存在,这类患者的Treg细胞比例及IL-6水平仍显著高于免疫功能恢复者^[17]。

3.2 诊断标准

目前国际上广泛采用的免疫轻瘫诊断标准为:血清中未受累免疫球蛋白(IgG、IgA、IgM中非M蛋白对应类型)水平低于实验室参考值下限,根据降低程度可进一步分为轻度(1种未受累免疫球蛋白降低)、中度(2种降低)、重度(3种降低且至少1种低于参考值下限50%)及极重度(3种降低且至少1种接近检测下限)^[18]。诊断流程中需结合血清蛋白电泳、免疫固定电泳及免疫球蛋白定量检测,明确M蛋白类型及未受累免疫球蛋白水平,同时排除反应性浆细胞增多症、意义未明的单克隆免疫球蛋白病等鉴别诊断疾病,避免误诊^[19]。动态监测未受累免疫球蛋白水平变化,可作为评估免疫轻瘫改善程度的关键指标。

4 免疫轻瘫的治疗策略

免疫轻瘫的治疗以逆转MM病情、恢复正常免疫功能为核心,结合病因治疗与支持治疗,形成多维度干预体系。

4.1 针对MM的病因治疗

诱导治疗是改善免疫轻瘫的根本手段,其中VRD方案(硼替佐米+来那度胺+地塞米松)展现出显著优势^[20]。研究证实,VRD方案诱导治疗后,MM患者免疫轻瘫改善程度与治疗缓解深度呈正相关,完全缓解患者的未受累免疫球蛋白水平恢复率显著高于部分缓解患者。其机制可能为:硼替佐米通过抑制蛋白酶体活性诱导克隆浆细胞凋亡,来那度胺调节T细胞亚群平衡并促进B细胞分化,二者协同减少M蛋白分泌,解除对正常免疫细胞的抑制^[21]。此外,达雷妥尤单抗等CD38单克隆抗体联合方案可进一步提升缓解率,推测对免疫轻瘫的改善效果更显著,但相关临床数据仍需补充。

4.2 免疫支持治疗

免疫球蛋白替代治疗是纠正严重体液免疫缺陷的重要措

施,适用于反复感染、未受累免疫球蛋白水平持续极低的患者^[22]。临床实践中通常采用静脉输注免疫球蛋白,剂量为200~400mg/kg,每3~4周一次,可显著降低感染发生率。但该治疗存在成本较高、长期使用可能导致免疫耐受等问题,目前不推荐作为常规预防用药,仅用于高风险患者的个体化干预^[23]。此外,预防性使用抗生素及疫苗接种(如流感疫苗、肺炎球菌疫苗)可作为辅助手段,降低感染风险,但需注意疫苗接种效果可能因免疫轻瘫而降低^[24]。

4.3 新型免疫治疗探索

免疫检查点抑制剂通过解除免疫抑制微环境,恢复T细胞及B细胞功能,为免疫轻瘫的治疗提供新方向^[25]。初步研究显示,PD-1抑制剂联合VRD方案可提升MM患者缓解率,同时伴随未受累免疫球蛋白水平升高,但目前相关研究样本量较小,需大规模临床试验验证^[26]。CAR-T细胞治疗作为近年热点,针对BCMA的CAR-T细胞可有效清除克隆浆细胞,部分患者治疗后免疫轻瘫得到长期改善,但该治疗对正常B细胞的影响及长期免疫功能恢复情况仍需长期随访^[27]。

5 免疫轻瘫的预后意义及展望

5.1 预后评估价值

免疫轻瘫已成为MM患者重要的预后评估指标之一。苏州大学附属第一医院的研究显示,诱导治疗后免疫轻瘫改善的MM患者无进展生存期(PFS)显著延长,中位PFS未达到,而未改善者中位PFS仅为38个月($P=0.025$),提示免疫轻瘫的逆转程度可反映疾病控制质量^[28]。尽管目前研究未证实免疫轻瘫对总生存期(OS)有显著影响($P=0.450$),但随着随访时间延长及治疗方案优化,其对长期生存的影响值得进一步探索。此外,免疫轻瘫的严重程度与MM分期相关,可作为疾病进展风险分层的补充指标,指导个体化治疗方案选择^[29]。

5.2 研究展望

当前免疫轻瘫研究仍存在诸多亟待解决的问题。发病机制方面,克隆浆细胞与骨髓微环境间具体信号通路(如IL-6/JAK/STAT通路)对B细胞分化的调控机制尚未完全阐明;诊断方面缺乏统一的严重程度分级标准及动态评估体系;治疗方面免疫球蛋白替代治疗的适用人群及疗程尚无明确指南,新型免疫治疗对免疫功能的长期影响需深入研究^[30]。未来研究应开展多中心大样本研究,明确免疫轻瘫的独立预后价值;探索基于免疫组学的生物标志物,实现免疫轻瘫的精准预测及分层;开发靶向骨髓微环境的免疫调节剂,实现免疫轻瘫的特异性逆转。

6 结论

免疫轻瘫作为MM患者普遍存在的免疫功能紊乱状态,其发生与克隆浆细胞增殖、T细胞亚群失衡及骨髓微环境抑制密切相关,且严重程度与疾病分期、治疗效果及PFS显著相关。

VRD等诱导治疗方案可有效逆转免疫轻瘫，免疫球蛋白替代治疗的发病机制及预后价值，优化诊断及治疗策略，通过精准干预治疗可降低高风险患者感染风险。未来需进一步明确免疫轻瘫免疫轻瘫改善MM患者的生存质量及长期预后。

参考文献:

- [1] 杨宝,任赵娟,王尧.伊沙佐米联合来那度胺及地塞米松对复发难治性多发性骨髓瘤患者免疫功能的影响[J].贵州医药,2025,49(10):1552-1554.
- [2] 马建苗,刘静,徐杰琳,等.影响多发性骨髓瘤患者骨质疏松性骨折发生的独立危险因素及风险预测模型构建[J].转化医学杂志,2025,14(10):97-101.
- [3] 金伟媚,王晓丽,江好,等.血乳酸与白蛋白比值与多发性骨髓瘤伴脓毒症患者预后的相关性分析[J].浙江中西医结合杂志,2025,35(10):931-935.
- [4] 汪想,马邦云,宋竞择,等.多发性骨髓瘤合并肾损伤中西医结合治疗研究进展[J/OL].实用中医内科杂志,1-5[2025-10-22].
- [5] Banerjee R,Kaur G,Razzo M B,et al.Predictors of Delayed Responses to Teclistamab in Multiple Myeloma After Initial Non-Response.[J].American journal of hematology,2025
- [6] 侯俊芳,王亚敏,王怡文.疾病进展恐惧对多发性骨髓瘤患者化疗症状困扰的影响[J].航空航天医学杂志,2025,36(10):1241-1244.
- [7] 李硕,王茜茜,聂淑敏,等.含达雷妥尤单抗联合方案治疗初治高危 IgM 型多发性骨髓瘤患者 1 例并文献复习[J].现代肿瘤医学,2025,33(11):1909-1915.
- [8] 张文娴,王凯丰.BCL-2 抑制剂治疗多发性骨髓瘤的进展研究[J].中国现代药物应用,2025,19(21):173-176.
- [9] Cho Y,Yoo Y.Factors associated with meaning in life of patients with multiple myeloma in Korea.[J].Psychology,health&medicine,2025,1-16.
- [10] An G,Jin J,Cai Z,et al.Talquetamab,a GPRC5D×CD3 bispecific antibody,in Chinese patients with relapsed/refractory multiple myeloma:efficacy and safety from the phase 1/2 MonumenTAL-1 study.[J].Haematologica,2025,
- [11] 闫红霞.心理干预与安宁疗护在多发性骨髓瘤中的应用[J].中国冶金工业医学杂志,2025,42(05):560-562.
- [12] 徐菁,王惠,陈洁.循证预防护理在多发性骨髓瘤患者中的应用效果观察[J].医药前沿,2025,15(28):126-129.
- [13] Abissi W P,Lymperopoulou G,Agrokostas P V,et al.Evaluation of cumulative radiation burden and associated risk in smouldering multiple myeloma patients monitored using recurrent whole-body low-dose CT imaging.[J].Physica medica:PM:an international journal devoted to the applications of physics to medicine and biology:official journal of the Italian Association of Biomedical Physics (AIFB),2025,138 105173.
- [14] Bahlis J N,Zonder J,Karlin L,et al.Subcutaneous daratumumab plus carfilzomib and dexamethasone(D-Kd)versus carfilzomib and dexamethasone(Kd)in patients with relapsed/refractory multiple myeloma who received previous daratumumab treatment:LYNX study.[J].Leukemia&lymphoma,2025,1-12.
- [15] Tokuhira M,Nakayama H,Toyama K,et al.Investigation of early mortality in the patients with newly diagnosed multiple myeloma:insights from a real-world cohort using J-CHAEGE-MM database[J].International Journal of Hematology,2025,(prepublish):1-14.
- [16] Manier S,Lambert J,Hulin C,et al.Safety and efficacy of a dexamethasone-sparing regimen with daratumumab and lenalidomide in patients with frailty and newly diagnosed multiple myeloma(IFM2017-03):a phase 3,open-label,multicentre,randomised,controlled trial[J].The Lancet Oncology,2025,26(10):1323-1333.
- [17] Sachpekidis C,Hajiyianni M,Grözinger M,et al.Validation of novel low-dose CT methods for quantifying bone marrow in the appendicular skeleton of patients with multiple myeloma:initial results from the[18F]FDG PET/CT sub-study of the Phase 3 GMMG-HD7 Trial[J].European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging,2025,(prepublish):1-12.
- [18] Lin Z,Dong R,Zhang W,et al.Efficacy and safety of anti-CD38 monoclonal antibodies in patients with newly diagnosed multiple myeloma:an updated systematic review and meta-analysis based on randomized controlled trials.[J].Leukemia&lymphoma,2025,66(10):1839-1849.
- [19] Bruins C S W,Smits F,Duetz C,et al.Immune signatures in older patients with newly diagnosed multiple myeloma are associated with

- survival outcomes of first-line therapy irrespective of frailty levels.[J].HemaSphere,2025,9(10):e70210.
- [20] Jin L,Gu S,Ruan Q,et al.GPRC5D-targeted CAR T-cell therapy(CT071)in patients with relapsed or refractory multiple myeloma:a first-in-human,single-centre,single-arm,phase 1 trial.[J].The Lancet.Haematology,2025,12(10):e798-e807.
- [21] Shain H K.More is not always more for older patients with multiple myeloma[J].The Lancet Oncology,2025,26(10):1263-1265.
- [22] Donk D V J C W N,Chari A,Martin T,et al.Characterization and Management of Cytokine Release Syndrome From the MonumentAL-1 Study of Talquetamab in Patients With Relapsed/Refractory Multiple Myeloma.[J].Cancer medicine,2025,14(19):e71276.
- [23] Hamdeh A N,Alnees M,Ewidat O,et al.Predictors of quality of life in multiple myeloma patients:a multi-centered cross-sectional study[J].BMC Cancer,2025,25(1):1472-1472.
- [24] Chen W,Fu C,Fang B,et al.Phase II study of zevorcabtagene autoleucel,a fully human BCMA-targeting CAR T cell therapy,in patients with relapsed/refractory multiple myeloma[J].Experimental Hematology&Oncology,2025,14(1):119-119.
- [25] 王素娟,李梦娟.硼替佐米联合来那度胺和重组人促红细胞生成素治疗多发性骨髓瘤的疗效及安全性对比分析[J].医药论坛杂志,2025,46(18):1966-1969+1974.
- [26] 杜彦艳,李洁,周文烨,等.多指标联合检测对多发性骨髓瘤早期肾损伤患者的诊断及预后评估价值[J].癌变·畸变·突变,2025,37(05):389-392+399.
- [27] Park H,Robinson J,Flanagan C,et al.The risk of second primary malignancies in patients receiving T-cell directed therapies for multiple myeloma:a systematic review.[J].Leukemia&lymphoma,2025,1-10.
- [28] Lu R,Ling H,Huang Z,et al.Development of a prediction model for lower limb deformity in patients with hereditary multiple exostoses based on interpretable models and nomogram[J].BMC Medical Informatics and Decision Making,2025,25(1):355-355.
- [29] Mian S H,Harper S J,Le H H,et al.Real-World Treatment Patterns and Clinical Outcomes Among Patients With Triple-Class-Exposed and BCMA-Exposed Multiple Myeloma Within the United States.[J].EJHaem,2025,6(5):e70145.
- [30] Wu W,Wang Y,Wu Y,et al.Health-related quality of life and financial toxicity in Chinese patients with multiple myeloma:a two-year real-world multicentre study[J].Health and Quality of Life Outcomes,2025,23(1):87-87.