

· 综 述 ·

多发性骨髓瘤骨病中西医结合治疗研究进展

钱树树 张 弘 代会博 马邦云 沙小草 孙雪梅

多发性骨髓瘤 (multiple myeloma, MM) 是一种以骨髓中单克隆浆细胞恶性增殖为特征的浆细胞疾病, 是目前全球第二高发的血液系统肿瘤。骨痛是 MM 常见的临床症状之一, 大约 2/3 的 MM 患者因骨痛就诊, 80% 的 MM 患者确诊时即出现骨质疏松及病理性骨折等骨骼病变, 即多发性骨髓瘤骨病 (multiple myeloma bone disease, MBD)^[1]。40%~50% 的 MM 患者在疾病进程中发生病理性骨折, 死亡风险较无骨折患者增加了 20% 以上^[2]。MBD 当前的一线治疗方法 (例如双膦酸盐和地诺赛麦) 主要针对破骨细胞 (osteoclast, OC) 造成的骨破坏, 临床疗效欠佳, 且存在肾功能不全和下颌骨坏死等不良反应。近年来, 随着对 MBD 发病机制认识的不断深入, 几种骨合成代谢药物及靶向治疗药物的研究和应用取得了一定进展。另外, 中医药治疗依据疾病特点分期分型、辨证论治, 减轻西药不良反应的基础上增强临床疗效, 提高患者生活质量, 延长生存时间。现对国内外 MBD 发病机制研究及治疗进展进行综述, 对中西医结合治疗对策进行探讨。

1 MBD 发病机制 生理状态下骨重建是一个由 OC 介导的骨吸收和由成骨细胞 (osteoblast, OB) 介导的骨形成持续动态平衡的过程^[3]。MM 病理条件下骨吸收与骨形成的平衡被打破, 导致 MBD 的发生。T 淋巴细胞和 B 淋巴细胞在骨内稳态和骨重建中起重要作用^[4]。

1.1 OC 功能活化

1.1.1 RANK-RANKL-OPG 系统 核因子 κ B 受体活化因子 (receptor activator of nuclear factor κ B, RANK)、RANK 配体 (RANK-ligand, RANKL) 及骨保护素 (osteoprotegerin, OPG) 通路是 OC 发挥重要作用的重要途径。RANK 与 RANKL 结合促进 OC

前体细胞分化成熟, 最终成为成熟的 OC, 进而启动骨吸收过程。OPG 由 OB 和骨髓间充质干细胞 (bone marrow stem cells, BMSCs) 分泌, 是一种 RANKL 的可溶性诱饵受体, 竞争性阻断 RANK 和 RANKL 的结合, 抑制 OC 活化^[3]。MBD 存在 RANK-RANKL-OPG 系统的失控^[5], MM 细胞与骨髓微环境相互作用, 激活分子级联反应, 导致 RANKL 表达增加, OPG 表达降低。RANKL/OPG 已被证明是判断骨损害程度参考指标^[6]。

1.1.2 Notch 信号通路 Notch 通路参与多种恶性肿瘤的异常调节^[7]。Notch 家族包括 4 个跨膜受体 (Notch1-4), 2 个配体家族 Jagged (Jagged1、2) 和 Delta-like (Dll1、3、4)。MM 细胞表达的 Notch 受体与同一细胞上的配体结合, MM 细胞内 Notch 通路激活, 使得 MM 细胞产生 RANKL。MM 细胞来源的 Notch 配体还可与 BMSCs 表达的 Notch 受体结合, 增加 RANKL 的产生^[8,9]。RANKL 结合 OC 前体细胞表面的 RANK 受体, 活化 OC 相关的 NF- κ B 通路, 进而诱导前体细胞 Notch2 基因的表达和转录。Notch 通路的过度活跃还可阻碍 OB 分化来减少 OB 数量, 从而使 OB 活性受抑^[10]。

1.1.3 T 细胞耗竭和 T 淋巴细胞比例失调 骨免疫学研究显示, T 细胞在骨代谢平衡中发挥重要作用。一方面, 激活的 T 淋巴细胞可以独立产生 RANKL, 上调其在 OC 前体细胞中的表达从而激活 OC。另一方面, 激活的 T 淋巴细胞还可以分泌干扰素 (interferon, IFN- γ)、IL-4 等细胞因子抑制 OC 形成^[11], 参与甲状旁腺信号转导, 增加 Wnt 通路以促进 OB 分化。其对于骨平衡的调节方向与生理病理环境相关。MM 存在抑制性骨髓免疫微环境, T 细胞功能被严重抑制, 导致 T 细胞耗竭。MM 患者体内 T 细胞功能失活可能也是 MBD 发生的重要原因之一^[12]。

1.2 成骨细胞成熟受抑制

1.2.1 Wnt 通路与 DKK1 Wnt 信号途径是 OB 形成和分化最为重要的信号通路。Wnt 通路激活时, Wnt 配体与受体 LRP5/6 和 Frizzled 结合后, 通过调节 β -catenin 信号导致促进骨形成和抑制骨吸收的基

作者单位: 南京中医药大学附属医院 江苏省中医院血液科 (南京 210029)

通讯作者: 孙雪梅, Tel: 025-86617141, E-mail: njzyss@outlook.com

DOI: 10.7661/j.cjim.20210203.008

因表达。Wnt 通路被证实在 MM 模型中影响骨髓微环境,可以阻止 MBD 的发展^[13]。MM 细胞分泌的 Wnt 信号抑制因子 dickkopf-1 (DKK1) 通过与 Wnt 受体复合物中的 LRP5 结合,阻断 Wnt 途径,抑制 OB 分化。研究显示,DKK1 在 MBD 患者骨髓及外周血中高表达,DKK1 水平与 MM 分期及骨骼损害程度有关,可以抑制 BMSCs 向 OB 分化,应用 DKK1 抗体可增加 OB 数量、减少 OC 数量,从而促进骨质形成^[14,15]。

1.2.2 RUNX2 RUNX2 又称核心结合因子 $\alpha 1$ (core-binding factor alpha-1, CBFA1), 属于 runt 结构域基因家族成员之一,是非典型 Wnt 信号通路的一部分,也是 OB 发生的重要调控因子。MM 细胞抑制 BMSCs 和 OB 前体细胞中的 RUNX2 活性,阻碍 OB 分化^[16]。研究显示,与无骨损伤的患者相比,患有溶骨性疾病的 MM 患者的骨髓活检中 RUNX2 阳性的 OB 和基质细胞的数量减少^[17]。然而,另有研究证明 MM 细胞也会过度表达 RUNX2,高水平的 RUNX2 表达与晚期疾病以及不良预后相关^[17]。

2 中西医结合治疗 MBD 研究进展 目前 MBD 的临床治疗以西医疗为主,化疗、造血干细胞移植技术、嵌合抗原受体 T 细胞免疫疗法等治疗手段可以减轻 MM 肿瘤负荷,从根本上延缓 MBD 进展。针对 MBD 本身的治疗手段包括双膦酸盐、蛋白酶体抑制剂、免疫调节剂等药物治疗、放疗及手术治疗^[18,19]。另外,地诺赛麦、BHQ880 等 MBD 靶向治疗在一定程度上可以改善患者症状^[20]。

中医药现代医家依据 MBD 临床表现,将其归属于“骨痹”“腰痛”“虚劳”“骨蚀”的范畴。现代医家多把以骨痛为主要表现者称之为“骨痹”,以骨质破坏为主要表现者称之为“骨蚀”。目前较为公认的中医病因病机认识,认为本病病位在肺、脾、肾三脏,基本病机为脏腑正气虚弱,外感毒邪,导致瘀血发生,三者夹杂为病。后世医家多根据疾病特点或治疗所处阶段进行分期论治、辨证施护^[21]。

中西医结合治疗 MBD 临床研究多将常规化疗方案与化疗联合中药疗效进行比较。多项研究均显示,中医药联合化疗能够提高治疗总有效率,明显改善骨痛症状,提高患者生活质量,降低不良反应发生率。闵范忠教授运用补脾肾祛毒方治疗 MBD 的临床研究显示^[22],与单纯化疗组比较,补脾肾祛毒方(组成:山药、菟丝子、牛膝、杜仲、补骨脂、白芍、玄胡、熟地、田七、茯苓、白术、黄芪、麝虫、八角莲、白花蛇舌草)联合 VAD 化疗方案(长春新

碱+多柔比星+地塞米松)治疗总有效率及中医证候疗效明显升高,患者生活质量卡氏评分(Karnofsky Performance Status, KPS)升高,不良反应发生率降低($P<0.05$)。程伟民等^[23]在 VAD 化疗方案的基础上加用中药毒结清口服液(人参、黄芪、白术、蜈蚣、麝虫、八角莲、全蝎、解毒草、猫爪草、白花蛇舌草等)治疗 30 例 MBD 患者,有效率为 76.67%,能显著改善骨痛评分、降低血清 β_2 微球蛋白水平。湛俊玲^[24]采用补肾活血汤(菟丝子、补骨脂、骨碎补、杜仲、熟地、莪术、乳香、续断、红花、石见穿、知母、薏苡仁、龙葵、甘草)联合 VAD 方案治疗 20 例 MM 患者,OB 计数较治疗前明显升高($P<0.05$),OC 明显下降($P<0.05$),单纯化疗组治疗前后差异无统计学意义($P>0.05$)。

3 中医药治疗 MBD 的现代药理学及临床研究进展

3.1 砷剂调节成骨成脂分化,抑制 OC 生长因子分泌 砷剂治疗急性早幼粒细胞白血病(acute promyelocytic leukemia, APL)效果肯定,雄黄(As_2S_3)和三氧化二砷(As_2O_3)是目前用于 APL 治疗的主要砷化合物。近年来,砷剂对 MM 的作用研究从基础到临床都取得了一定进展,其可能从纠正 MSC 成骨与成脂分化失衡、减少 MM 细胞与 BMSCs 的黏附、减少 IL-6 及 VEGF 等 OC 生长因子分泌等方面发挥治疗作用^[25-28]。有研究显示,单纯应用亚砷酸能缓解 MM 患者骨痛症状,降低血清 RANKL 水平,而亚砷酸与中药益肾活血饮合用可以更加有效缓解骨痛症状,升高 OPG 水平,降低 RANKL/OPG 比值,使骨破坏得到改善^[29]。目前砷剂对 MM 的 BMSC 分化异常的调节作用尚无报道,如砷剂起到类似对再生障碍性贫血(aplastic anemia, AA)脂肪细胞分化的抑制作用,诱导 OB 分化,则可在未来成为 MBD 治疗选择提供可靠证据。另外,研究显示砷剂影响 IL-6、VEGF 等 OC 生长因子的分泌。 As_2O_3 能减少 MM 细胞黏附于 BMSCs,从而阻止相关细胞因子的产生^[30]。

3.2 中药恢复 T 细胞功能 MM 患者体内 T 细胞功能失活可能是 MBD 发生的重要原因之一。恢复 T 细胞的功能,改善免疫抑制作用,对于 OC 有重要的调节作用。多项研究显示,中药单体、单味中药及复方可以通过提高 Th1/Th2 细胞比例、抑制 Th17 细胞分化、抑制 Treg 细胞、增加 CD8⁺T CTL 细胞活性、增加记忆性 CD8⁺T 细胞数量等方面调节恶性肿瘤患者 T 细胞亚群比例及功能,对于提高患者免疫功能具

有积极意义^[31-34]。研究显示,中药具有调节 MM 患者免疫功能的作用。补肾活血方[组成:龟板、熟地黄、补骨脂各 15 g,当归、川芎、赤芍、菟丝子、鹿角胶(烊化)各 10 g,黄芪 20 g,没药 30 g,三七 8 g]能降低调节性 T 细胞水平,改善 MM 患者的免疫功能^[35]。经鹤蟾片(主要成分为蟾酥、仙鹤草)治疗后调节性 T 细胞水平明显降低,免疫抑制状态得到改善^[36]。扶正培元方(组成:西洋参、鸡血藤、陈皮、石韦、阿胶、生黄芪、炒麦芽、鹿茸、当归、大枣)辅助 VAD 化疗后,患者 NK 细胞及 T 细胞得到改善^[37]。

4 结语 MBD 是 MM 的典型特点,不仅影响生活质量,还会增加肿瘤负担、血管生成以及耐药性,降低患者的抗肿瘤免疫反应,影响 MM 疾病转归。OB 和 OC 介导的骨形成和骨吸收的动态平衡的紊乱是 MBD 发生的主要机制。双膦酸盐为主要药物的治疗方式以抑制 OC 活化功能作为主要作用靶点,存在不良反应大等问题,一定程度上限制了其临床应用。中医药治疗基于扶正祛邪、标本兼治的理论指导,依据患者自身体质及治疗不同阶段,以解毒散瘀、补肾强骨为主要治法,分期论治、辨证施护,临床中取得一定疗效。结合目前 MBD 发病机制研究进展,免疫细胞在骨代谢平衡中发挥重要作用,MM 患者体内 T 细胞功能失活可能是 MBD 发生的重要原因之一,与 MM 进展密切相关。中药通过恢复 T 细胞功能,改善免疫抑制环境,从而调节骨代谢平衡。另外,神剂调节成骨成脂分化,补肾强骨、补气活血等中药促进 OB 增殖及分化,一定程度上弥补了目前临床上针对 OB 成熟抑制药物缺乏的问题,多靶点辅助当前 MBD 一线药物提高 MBD 疗效。从目前的临床研究结果来看,中西医结合治疗具有缓解骨痛症状、减轻化疗不良反应、改善生活质量的趋势,但一方面仍需要更多更深入的基础研究为 MBD 中西医结合治疗提供更多依据,另一方面,中西医结合治疗 MBD 的临床研究除关注治疗有效率、骨痛症状外,还可依据基础研究成果,将 T 细胞亚群及功能、免疫抑制微环境、成骨成脂分化等纳入观察指标,以更多大样本、多中心、同质性临床研究来获得更为准确的结论。

参 考 文 献

- [1] Terpos E, Ntanasis-Stathopoulos I, Gavriatopoulou M, et al. Pathogenesis of bone disease in multiple myeloma: from bench to bedside[J]. Blood Cancer J, 2018, 8 (1): 7.
- [2] Terpos E, Morgan G, Dimopoulos M, et al. International Myeloma Working Group recommendations for the treatment of multiple myeloma-related bone disease[J]. J Clin Oncol, 2013, 31 (18): 2347-2357.
- [3] Boyle WJ, Simonet WS, Lacey DL. Osteoclast differentiation and activation[J]. Nature, 2003, 423 (6937): 337-342.
- [4] Xiao W, Wang Y, Pacios S, et al. Cellular and molecular aspects of bone remodeling[J]. Front Oral Biol, 2016, 18: 9-16.
- [5] Terpos E, Dimopoulos MA. Myeloma bone disease: pathophysiology and management[J]. Ann Oncol, 2005, 16 (8): 1223-1231.
- [6] Terpos E, Szydlo R, Apperley JF, et al. Soluble receptor activator of nuclear factor kappaB ligand-osteoprotegerin ratio predicts survival in multiple myeloma: proposal for a novel prognostic index[J]. Blood, 2003, 102 (3): 1064-1069.
- [7] Yin L, Velazquez OC, Liu ZJ. Notch signaling: emerging molecular targets for cancer therapy[J]. Biochem Pharmacol, 2010, 80 (5): 690-701.
- [8] Houde C, Li Y, Song L, et al. Overexpression of the NOTCH ligand JAG2 in malignant plasma cells from multiple myeloma patients and cell lines[J]. Blood, 2004, 104 (12): 3697-3704.
- [9] Colombo M, Thümmel K, Mirandola L, et al. Notch signaling drives multiple myeloma induced osteoclastogenesis[J]. Oncotarget, 2014, 5 (21): 10393-10406.
- [10] Zanotti S, Smerdelramoya A, Stadmeier L, et al. Notch inhibits osteoblast differentiation and causes osteopenia[J]. Endocrinology, 2008, 149 (8): 3890-3899.
- [11] Takayanagi H. Osteoimmunology and the effects of the immune system on bone[J]. Nat Rev Rheumatol, 2009, 5 (12): 667-676.
- [12] 安刚, 邱录贵. 破骨细胞促进多发性骨髓瘤免疫抑制微环境的形成[J]. 临床血液学杂志, 2017, 30 (4): 499-502.
- [13] Qiang YW, Shaughnessy JD Jr, Yaccoby S. Wnt3a signaling within bone inhibits multiple myeloma bone disease and tumor growth[J]. Blood, 2008, 112 (2): 374-382.

- [14] Tian E, Zhan F, Walker R, et al. The role of the Wnt-signaling antagonist DKK1 in the development of osteolytic lesions in multiple myeloma[J]. *N Engl J Med*, 2003, 349 (26): 2483–2494.
- [15] Giuliani N, Morandi F, Tagliaferri S, et al. Production of Wnt inhibitors by myeloma cells: potential effects on canonical Wnt pathway in the bone microenvironment[J]. *Cancer Res*, 2007, 67 (16): 7665–7674.
- [16] Giuliani N, Colla S, Morandi F, et al. Myeloma cells block RUNX2/CBFA1 activity in human bone marrow osteoblast progenitors and inhibit osteoblast formation and differentiation[J]. *Blood*, 2005, 106 (7): 2472–2483.
- [17] Xu X, Zhang C, Trotter TN, et al. Runx2 deficiency in osteoblasts promotes myeloma progression by altering the bone microenvironment at new bone sites[J]. *Cancer Res*, 2020, 80 (5): 1036–1048.
- [18] 金炜, 管俊, 陈家楠, 等. 多发性骨髓瘤骨病发病机制及治疗的研究进展 [J]. *中华临床医师杂志 (电子版)*, 2018, 12 (11): 630–634.
- [19] 刘玉杰, 何韶辉, 王达, 等. 多发性骨髓瘤骨病治疗进展 [J]. *中国骨与关节杂志*, 2018, 7 (1): 46–49.
- [20] 魏巍, 董其海, 陈沁园, 等. 多发性骨髓瘤骨病的中西医研究进展 [J]. *湖南中医杂志*, 2020, 36 (3): 161–164.
- [21] 庄步玺, 梁昊, 卢芳国, 等. 多发性骨髓瘤中医病机分析及证治思路 [J]. *湖南中医药大学学报*, 2016, 36 (8): 14–16.
- [22] 程纬民. 闵范忠教授虚劳学术思想总结及临床经验传承研究 [D]. 广州: 广州中医药大学, 2016.
- [23] 程纬民, 曾清, 许敏, 等. 毒结清口服液联合 VAD 方案治疗骨髓瘤骨病 30 例临床观察 [J]. *中国民族民间医药*, 2019, 28 (1): 119–121.
- [24] 湛俊玲. 补肾活血汤联合 VAD 方案治疗多发性骨髓瘤肾虚血瘀证临床观察 [D]. 长沙: 湖南中医药大学, 2015.
- [25] Jian Y, Gao W, Geng C, et al. Arsenic trioxide potentiates sensitivity of multiple myeloma cells to lenalidomide by upregulating cereblon expression levels[J]. *Oncol Lett*, 2017, 14 (3): 3243–3248.
- [26] Cholujsova D, Bujnakova Z, Dutkova E, et al. Realgar nanoparticles versus ATO arsenic compounds induce *in vivo* and *in vitro* activity against multiple myeloma[J]. *Br J Haematol*, 2017, 179 (5): 756–771.
- [27] Qian W, Wang L, Li P, et al. Efficiency and tolerability of induction and consolidation therapy with arsenic trioxide/bortezomib/ascorbic acid/dexamethasone (ABCD) regimen compared to bortezomib/dexamethasone (BD) regimen in newly diagnosed myeloma patients[J]. *Cancer Manag Res*, 2020, 20 (12): 431–441.
- [28] 孙静, 陈蕾, 马红霞, 等. 砷剂在复发难治多发性骨髓瘤中的应用 [J]. *白血病·淋巴瘤*, 2017, 26 (12): 730–733.
- [29] 胡永珍, 李达. 益肾活血饮配合亚砷酸治疗多发性骨髓瘤骨病的观察 [J]. *辽宁中医杂志*, 2009, 36 (8): 1331–1333.
- [30] 何靖, 陈鹏, 胡莉文, 等. 三氧化二砷治疗多发性骨髓瘤的研究进展 [J]. *齐鲁医学杂志*, 2017, 32 (1): 117–119.
- [31] 袁野, 申春梯, 蒋敬庭. 中药对 T 细胞免疫干预的抗肿瘤作用 [J]. *中国肿瘤生物治疗杂志*, 2017, 24 (2): 189–193.
- [32] 马婷, 王品昊, 朱婕, 等. 行健汤联合穴位贴敷治疗进展期胃癌因性疲乏疗效及对患者免疫功能的影响 [J]. *陕西中医*, 2020, 41 (10): 1410–1413.
- [33] 赵静, 侯红松, 梁婷, 等. 中药对恶性肿瘤患者 T 细胞亚群影响的研究进展 [J]. *现代肿瘤医学*, 2020, 28 (4): 679–682.
- [34] 叶仁清, 吴大昌, 杨晓冬, 等. 参芪扶正注射液联合化疗对乳腺癌患者外周血象、白介素及 T 细胞亚群的影响 [J]. *湖北中医药大学学报*, 2019, 21 (6): 33–36.
- [35] 陈鹏, 何玉萍, 古学奎, 等. 补肾活血方对多发性骨髓瘤调节性 T 细胞水平的影响 [J]. *新中医*, 2012, 44 (8): 71–72.
- [36] 孟洁, 杨洪涌, 蓝海, 等. 鹤蟾片对多发性骨髓瘤患者免疫调节水平的影响 [J]. *中国地方病防治杂志*, 2017, 32 (4): 467–470.
- [37] 张翼. 扶正培元方联合化疗治疗多发性骨髓瘤 48 例 [J]. *中医研究*, 2018, 31 (5): 33–35.

(收稿: 2020-07-20 在线: 2021-04-12)

责任编辑: 赵芳芳