

组蛋白去乙酰化酶抑制剂对复发难治性多发性骨髓瘤的疗效和安全性 meta 分析

赵楠, 黄霖, 刘美君, 冯锦山* (广东医科大学第一临床医学院, 广东湛江 524000)

摘要: **目的** 评估组蛋白去乙酰化酶抑制剂 (HDACis) 在复发难治性多发性骨髓瘤 (RRMM) 中的疗效及安全性。**方法** 按照既定纳入及排除标准在相关文献数据库中检索, 对符合纳入标准的 HDACis 治疗 RRMM 患者的临床研究、文献质量、患者总体缓解率 (ORR)、3/4 级不良事件 (AEs)、发表偏倚、敏感性等进行统计分析。**结果** 纳入研究 28 项, 共计 2 579 名 RRMM 患者。HDACis 对 RRMM 患者的整体疗效及耐受均良好。panobinostat 对 RRMM 患者的 ORR 为 53% (95%CI 为 0.42~0.64, $P<0.05$), 明显高于其他 HDACis, 且 3/4 级 AEs 与其他药物相比无明显差异。亚组分析结果表明, HDACis 对 lenalidomide 耐药、年龄<65 岁、既往治疗方案中位数<4 的 RRMM 患者表现出更好的疗效。**结论** HDACis 对 RRMM 的整体疗效和安全性较好。

关键词: 组蛋白去乙酰化酶抑制剂; 复发; 难治; 多发性骨髓瘤; meta 分析

中图分类号: R 962; R 733.3; R 45; X 91 **文献标志码:** A **文章编号:** 2096-3610 (2023) 04-0395-10

Efficacy and safety of histone deacetylase inhibitors for relapsed/refractory multiple myeloma: A meta-analysis

ZHAO Nan, HUANG Lin, LIU Mei-jun, FENG Jin-shan* (The First Clinical Medical College of Guangdong Medical University, Zhanjiang 524000, China)

Abstract: **Objective** To evaluate the efficacy and safety of histone deacetylase inhibitors (HDACis) for relapsed/refractory multiple myeloma (RRMM). **Methods** Literature retrieval was performed in relevant literature databases according to the established inclusion and exclusion criteria, and a meta-analysis was conducted on the clinical studies on the treatment of RRMM patients with HDACis that met the inclusion criteria, quality of the literature, overall response rate (ORR), Grade 3/4 adverse events (AEs), publication bias and sensitivity. **Results** A total of 28 studies were included in the analysis, covering 2 579 RRMM patients. The results suggested that HDACis had a good overall efficacy and tolerance in RRMM patients. The ORR of panobinostat for RRMM patients was 53% (95% confidence interval (CI): 0.42-0.64, $P<0.05$), which was significantly higher than that of other HDACis, and it had no significant difference in Grade 3/4 AEs compared with other drugs. Subgroup analysis showed that HDACis showed better efficacy in RRMM patients with lenalidomide resistance, age<65 years, and median number of prior therapeutic regimens $\leq$ 4. **Conclusion** HDACis has a good overall efficacy and safety in the treatment of RRMM.

Key words: histone deacetylase inhibitor; relapsed; refractory; multiple myeloma; meta-analysis

复发难治性多发性骨髓瘤 (RRMM) 是指患者接受治疗时或在最后一次给药不到 60 d 内出现复发或进展^[1-2]。目前 RRMM 治疗药物包括化疗、蛋白酶体抑制剂、免疫调节剂、自体干细胞移植、新型核输出抑制剂、嵌合抗原受体 T 细胞和组蛋白去乙酰化酶抑制剂 (HDACis) 等。此外抗 B 细胞成熟抗原抗体-药物结合^[3]、BCL-2 小分子抑制剂 (venetoclax)^[4]、PD-1 抗体

(pembrolizumab)^[5]、第二代高选择性 PIs (Ixazomib)^[6] 和抗癌肽-药物偶联物 (melflufen)^[7] 等正在临床试验阶段。现有研究表明, RRMM 患者由于多克隆化, 不同时间不同克隆诱导地位不同^[8], 致使每次复发周期都会进一步缩短^[9], 尤其 del17p、t(4; 14)、t(14; 16)、t(14; 20) 等具有高危因素患者预后更差^[10]。HDACis 是一组从组蛋白赖氨酸尾部去除乙酰基的高度保守的

收稿日期: 2022-09-30

作者简介: 赵楠 (1997-), 女, 在读硕士研究生, E-mail: z70619n@163.com

通信作者: 冯锦山 (1980-), 男, 博士, 副研究员, E-mail: jinshanfeng@foxmail.com

酶^[11],通过对组蛋白和非组蛋白赖氨酸残基去乙酰化致肿瘤细胞生长停滞甚至凋亡从而达到治疗RRMM的目的^[12]。目前常用的HDACis包括panobinostat、vorinostat、romidepsin、belinostat、ricolinostat、bisthianostat等。其中,panobinostat在II期^[13]和III期^[14]临床试验中对RRMM体现出良好的疗效和安全性。近年来多项临床试验^[14-18]表明,以panobinostat为代表的HDACis在RRMM中发挥作用,但疗效有所差异。目前,针对RRMM的随机临床实验(RCT)较少,相关循证医学证据不多。为进一步整合研究数据,提供更确切的临床证据,本研究在既有研究^[19]的基础上,综合并分析了HDACis对RRMM患者疗效及安全性的临床实验资料,旨在为RRMM的治疗提供更直观的依据。

1 资料和方法

1.1 资料来源

根据PRISMA声明的meta分析文献检索流程^[20],在Pubmed、EMBASE、Web of Science、Cochrane Library数据库中检索HDACis治疗RRMM的文献。检索词包括医学主题词(relapsed、refractory、multiple myeloma、histone deacetylase inhibitor)及其相关自由词。

1.2 文献纳入和排除标准

纳入标准:(1)研究对象为RRMM患者;(2)治疗方案中应包括至少1种HDACis药物;(3)应提供纳入患者的基本资料、总体缓解率(ORR)、3/4级不良事件等数据;(4)研究中应根据不良事件通用术语标准^[21]评估不良事件(AEs)。

排除标准:(1)重复发表的研究;(2)动物或细胞试验、病例报告、会议摘要、指南或限制访问的研究;(3)结局指标或AEs数据不全无法获取的研究。

1.3 数据提取和质量评价

两位研究者独立对符合纳入标准的文献进行全文阅读,从中提取数据并进行文献质量评价,任何有争议的意见将通过协商或第三方查找相关参考资料重新评估。提取原文数据包括但不限于以下内容:研究名称、时间、年龄、病例数、既往治疗情况、HDACis剂量、ORR和主要3/4级AEs[血液系统(中性粒细胞减少、贫血、血小板减少)和非血液系统(腹泻、恶心、乏力)]。所有纳入研究均使用JBI量表进行质量评价。

1.4 统计学处理

采用Stata 12.0软件进行统计分析。以ORR为效应指标,选择二分类变量随机效应模型。发表偏倚和敏感性分析检验研究可信度。使用 I^2 值评价异质性,

$I^2>50\%$ 认为存在明显异质性。 $P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 检索结果及质量评价

根据以上检索策略共检索出3 016项研究,通过阅读题目和摘要剔除重复和不相关研究后对66篇文献进行了全文阅读,最后纳入28项研究^[13-18, 22-43](见图1)。对纳入文献质量进行评价后均为高质量(见表1)。

2.2 纳入文献的特征

纳入28项研究共计2 579名患者。其中RCT 2篇^[14, 26],其他均为单臂临床试验。1篇^[25]未提供主要结局指标,2篇^[26, 42]以客观缓解率作为主要结局指标,其余以ORR作为主要结局指标。7项为非美国的研究(2项日本^[18, 39]、2项意大利^[23, 40]、2项德国^[33, 41]、1项英国^[31])。涉及HDACis药物主要包括panobinostat、vorinostat、ricolinostat。涉及耐药患者(主要为bortezomib和lenalidomide耐药)研究共计17篇,其中bortezomib耐药11篇^[13, 22, 24, 27, 29, 32-33, 36-37, 41-42],lenalidomide耐药6篇^[29, 32, 34-35, 41-42]。所纳入研究各治疗方案分组中出现频数最高的中位年龄数分别为61、63和65岁,各出现7次;频数最高的既往治疗方案中位数为4,出现9次(见表2)。

2.3 药物疗效分析

以ORR为主要结局指标,对研究结果进行合并分析。剔除3篇^[25-26, 42]非ORR为结局指标研究,对剩余25项研究进行合并分析。结果显示,panobinostat对RRMM患者的ORR为53%(95%CI: 0.42~0.64, $P<0.05$),明显高于其他HDACis,且lenalidomide耐药、中位年龄 <65 岁、既往治疗方案中位数 <4 的患者ORR均高于对应亚组,见图2、3。各项研究中出现频数最高的中位年龄数和既往治疗方案中位数为确定亚组划分的依据。

2.4 药物安全性分析

针对纳入文献中报道的3/4级AEs进行分析,包括血液系统(中性粒细胞减少、贫血、血小板减少)和非血液系统(腹泻、乏力、恶心),见表3。RRMM患者使用HDACis后血小板减少发生率最高,为40%(95%CI: 0.33~0.47, $P<0.05$),恶心发生率最低,仅6%(95%CI: 0.04~0.09, $P<0.05$)。在贫血这一不良事件中,vorinostat组发生人数最多,为22%(95%CI: 0.12~0.32, $P>0.05$),此外AEs均为panobinostat组高于

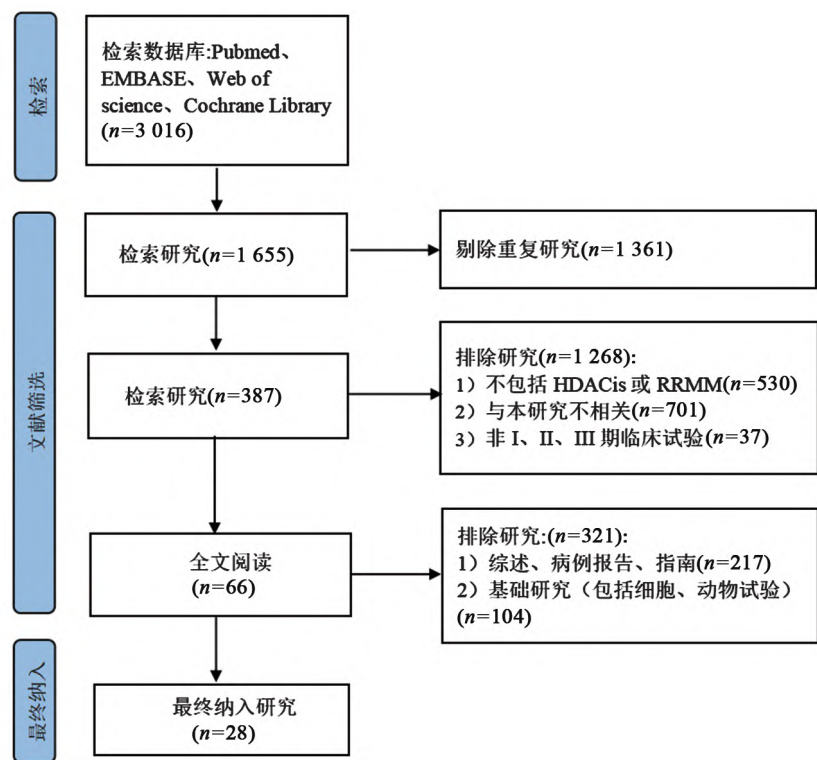


图1 基于PRISMA声明的meta分析文献筛选流程图

表1 JBI量表文献质量评价

条 目	获得 0 分研究总数	获得 1 分研究总数	获得 2 分研究总数	研究总数
研究目的是否明确? 立题依据是否充分?	0	0	28	28
研究人群选择是否随机? 是否分层抽样?	25	0	3	28
是否明确说明纳入及排除标准?	2	3	23	28
是否清晰描述样本特征?	0	0	28	28
资料收集是否具有信度及效度?	0	0	28	28
核实资料真实性措施是什么?	1	0	27	28
是否考虑到伦理问题?	9	0	19	28
统计方法是否正确?	0	0	28	28
结果结果是否忠于数据?	0	0	28	28
是否对研究价值进行了清晰的阐述?	0	0	28	28

表2 纳入文献特征

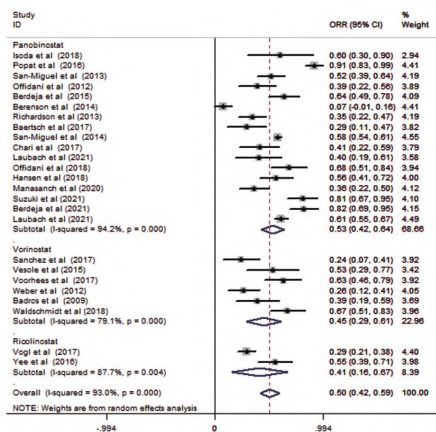
研究名称及时间	国家	病例数/ 例	研究臂数	中位年龄 / 岁	既往治疗方案中 位数	HDACis 剂量 /mg	ORR/%	参考文献
panobinostat								
Richardson, 2013	美国	55	1	61	4	20	34.5	[13]
San-Miguel, 2014	美国	387	2	63/63	1/1	20	60.7	[14]
Manasanch, 2020	美国	47	1	63	4	15/20	37.0	[15]
Berdeja, 2021	美国	33	1	63	2	20/30	84.4	[16]
Laubach, 2021	美国	248	1	66.5	2	10/20	60.9	[17]
Suzuki, 2021	日本	31	1	68	2	20	80.6	[18]
Offidani, 2012	意大利	31	2	73/65	NA	10/15	38.7	[23]
Wolf, 2012	美国	38	1	61	5	20	NA	[25]
San-Miguel, 2013	美国	62	1	62	2	10/20/25/30	51.6	[27]
Berenson, 2014	美国	40	1	65	4	10/15/20	7.5	[28]
Berdeja, 2015	美国	44	1	66	5	20/30	67.0	[29]
Popat, 2016	英国	46	1	61	1	10/15/20	91.0	[31]

续表 2

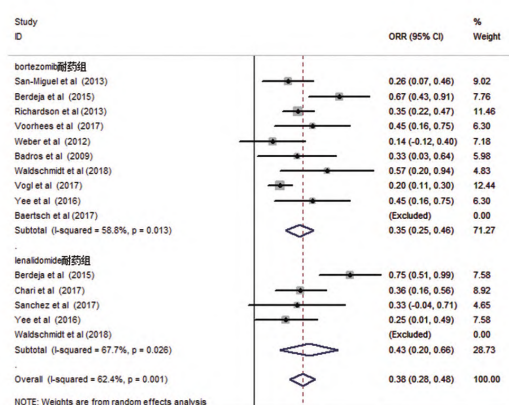
研究名称及时间	国家	病例数/例	研究臂数	中位年龄 /岁	既往治疗方案中 位数	HDACis 剂量 /mg	ORR/%	参考文献
Baertsch, 2017	德国	24	1	67	5	20	32.0	[33]
Chari, 2017	美国	27	1	64	3	20	41.0	[34]
Hansen, 2018	美国	39	1	70	4	20	56.0	[38]
Isoda, 2018	日本	10	1	66	3.5	10/15/20	60.0	[39]
Offidani, 2018	意大利	31	2	73/65	NA	15	68.0	[40]
Kaufman, 2019	美国	30	1	66	4	15/20	57.0*	[42]
Laubach, 2021	美国	20	1	63	4	10/15	44.0	[43]
vorinostat								
Badros, 2009	美国	23	1	54	7	100/200/400/500	42.0	[22]
Weber, 2012	美国	34	1	61	4	200/300/400	27.0	[24]
Dimopoulos, 2013	美国	317	2	61/63	2/2	400	56.2*	[26]
Vesole, 2015	美国	17	1	61	4	300/400	53.0	[30]
Sanchez, 2017	美国	25	1	65	NA	400	24.0	[35]
Voorhees, 2017	美国	32	1	61	2	200/300/400	65.0	[37]
Waldschmidt, 2018	德国	33	1	62	3	1200~3600	67.0	[41]
ricolinostat								
Yee, 2016	美国	38	1	63	2	40/80/160/240	55.0	[32]
Vogl, 2017	美国	116	4	70/67/65/65	4/5/5/7	40/80/160/240/360	29.0	[36]

* 为客观缓解率; NA: 无数据可获取; San-Miguel, 2014 和 Dimopoulos, 2013 两项 III 期临床试验仅提取实验组数据

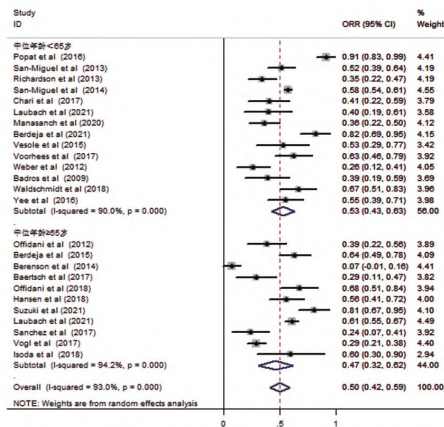
A



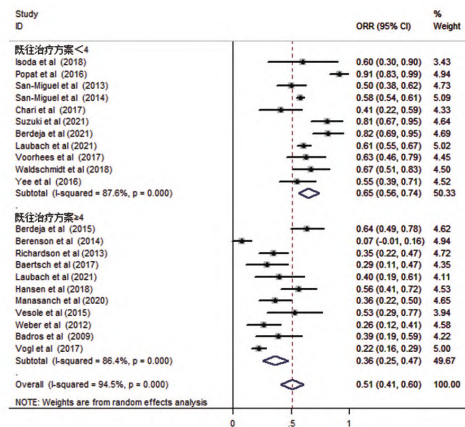
B



C



D



A: 不同药物及总ORR; B: 耐药亚组ORR; C: 年龄亚组ORR; D: 既往治疗方案中位数亚组ORR

图 2 各亚组及总HDACis的ORR

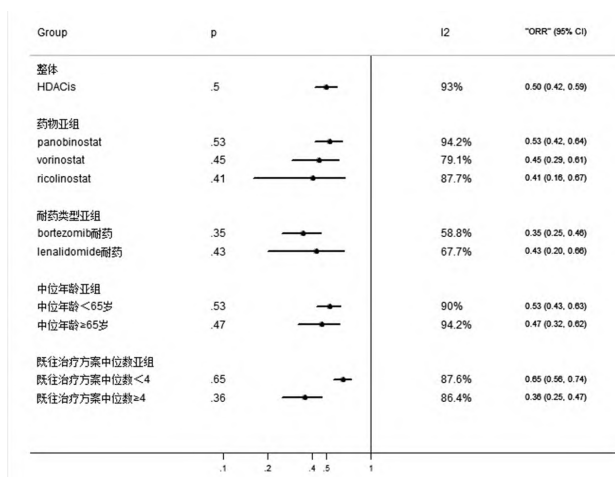


图3 各亚组ORR汇总对比图

其他组,见图4。

2.5 发表偏倚和敏感性分析

发表偏倚分析(Begg's 检验)提示未见发表偏倚,见图5。敏感性分析发现,逐一排除各项研究后的结果与之前结果没有显著差异,敏感性较低,见图6。

3 讨论

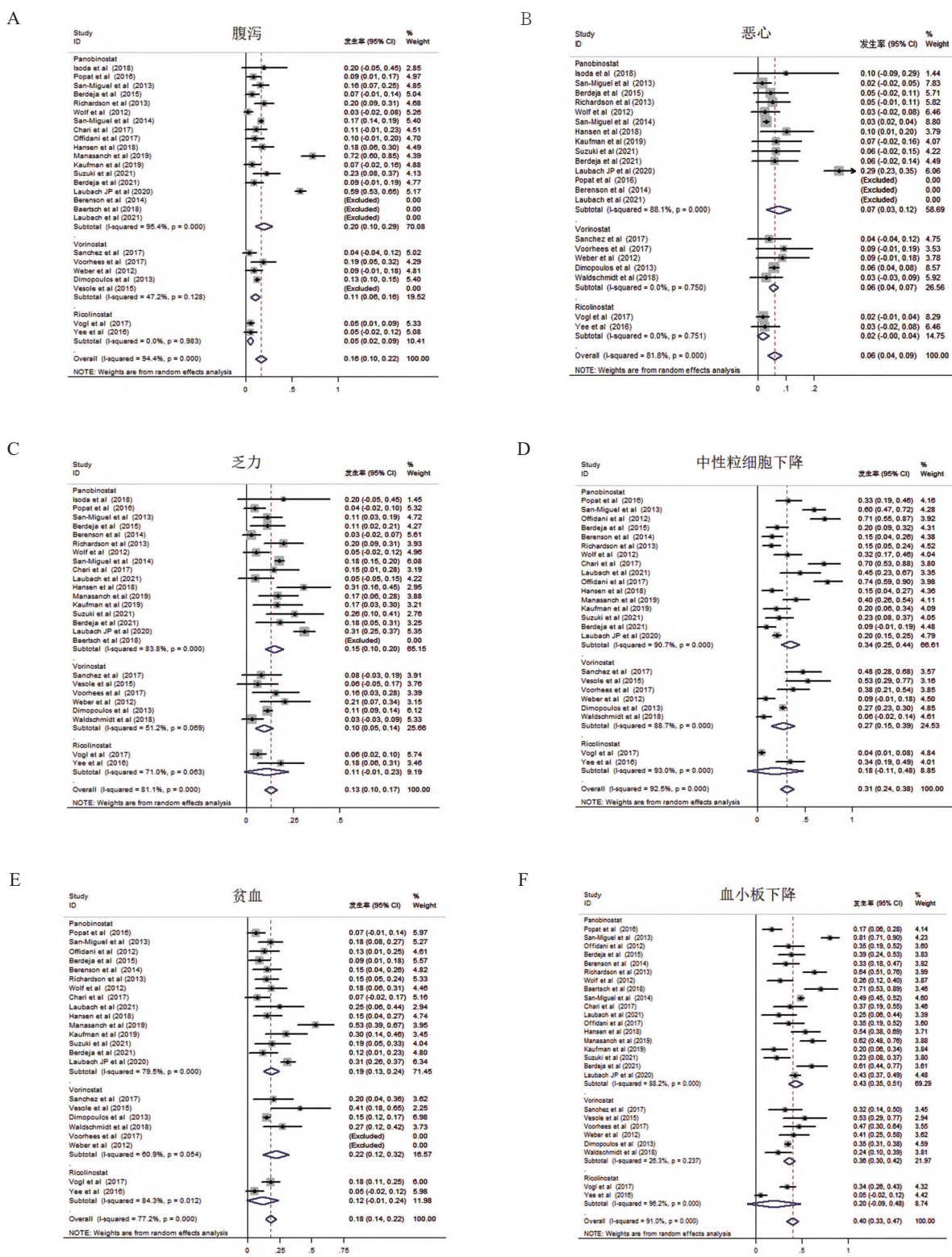
研究表明,HDACis对RRMM患者是有效的,且耐受性良好。panobinostat作为第一个获批的药物,疗效优于其他的HDACis,安全性方面无明显差异。此外,本研究发现,lenalidomide耐药、中位年龄<65岁、既往治疗方案数<4的RRMM患者临床获益率更高。首先,panobiostat对RRMM的整体疗效较好,但在各项研究中ORR差异较大。Wolf等^[25]的一项II期临床试验中单独使用panobinostat(20 mg每周3次)仅有1人达到部分缓解,提示该药单独使用时疗效较差。另外一项关于panobinostat联合

表3 3/4级AEs一览表

例(%)

研究名称及时间	腹泻	恶心	乏力	中性粒细胞减少	贫血	血小板减少	参考文献
panobinostat							
Richardson, 2013	11(20.0)	3(5.5)	11(20.0)	8(14.5)	8(14.5)	35(63.6)	[13]
San-Miguel, 2014	10(16.1)	1(1.6)	7(11.3)	37(59.7)	11(17.7)	50(80.6)	[14]
Berdeja, 2021	3(9.1)	2(6.1)	6(18.2)	3(9.1)	4(12.1)	20(60.6)	[16]
Laubach, 2021	0	0	1(5.0)	9(45.0)	5(25.0)	5(25.0)	[43]
Manasanch, 2020	34(72.0)	NA	8(17.0)	19(40.0)	25(53.0)	29(62.0)	[15]
Suzuki, 2021	7(22.6)	2(6.5)	8(25.8)	7(22.6)	6(19.4)	7(22.6)	[18]
Offidani, 2012	NA	NA	NA	22(71.0)	4(13.0)	11(35.0)	[23]
Wolf, 2012	1(2.6)	1(2.6)	2(5.3)	12(31.6)	7(18.4)	10(26.3)	[25]
San-Miguel, 2013	10(16.1)	1(1.6)	7(11.3)	37(59.7)	11(17.7)	50(80.6)	[27]
Berenson, 2014	0	0	1(2.5)	6(15.0)	6(15.0)	13(32.5)	[28]
Berdeja, 2015	3(7.0)	2(5.0)	5(11.0)	9(21.0)	4(9.0)	17(38.0)	[29]
Popat, 2016	4(7.0)	0	2(4.0)	15(26.0)	3(5.0)	8(14.0)	[31]
Baertsch, 2017	0	NA	0	NA	NA	17(85.0)	[33]
Kaufman, 2019	2(6.0)	2(7.0)	5(17.0)	6(20.0)	9(30.0)	6(47.0)	[42]
Isoda, 2018	2(20.0)	1(10.0)	2(20.0)	NA	NA	NA	[39]
Offidani, 2018	3(9.7)	NA	NA	23(74.2)	NA	11(35.5)	[40]
Chari, 2017	3(9.4)	NA	4(12.5)	19(59.0)	2(5.0)	10(31.0)	[34]
Hansen, 2018	7(18.0)	4(10.0)	12(31.0)	6(15.0)	6(15.0)	21(54.0)	[38]
Laubach, 2021	146(60.6)	72(29.9)	77(32.0)	50(20.7)	78(32.4)	106(44.0)	[17]
vorinostat							
Badros, 2009	NA	NA	NA	NA	NA	NA	[22]
Weber, 2012	3(9.0)	3(9.0)	7(21.0)	3(9.0)	0	14(41.0)	[24]
Dimopoulos, 2013	52(16.0)	24(8.0)	54(17.0)	89(28.0)	53(17.0)	143(45.0)	[26]
Vesole, 2015	0	NA	1(6.0)	9(53.0)	7(41.0)	9(53.0)	[30]
Waldschmidt, 2018	NA	1(3.0)	1(3.0)	2(6.0)	9(27.0)	8(24.0)	[41]
Voorhees, 2017	6(19.0)	3(9.0)	5(16.0)	12(37.0)	0	15(47.0)	[37]
Sanchez, 2017	1(4.0)	1(4.0)	2(8.0)	12(48.0)	5(20.0)	8(32.0)	[35]
ricolinostat							
Yee, 2016	2(5.0)	1(3.0)	7(18.0)	13(34.0)	2(5.0)	2(5.0)	[32]
Vogl, 2017	6(5.0)	2(2.0)	7(6.0)	5(4.0)	21(18.0)	40(34.0)	[36]

NA: 无数据可获得



A: 腹泻发生率; B: 恶心发生率; C: 乏力发生率; D: 中性粒细胞减少发生率; E: 贫血发生率; F: 血小板下降发生率

图4 3/4级AEs发生率

bortezomib、thalidomide、dexamethasone 治疗 RRMM 的临床研究^[31]中ORR为91%，显示出联合用药的优势。关于HDACis和蛋白酶体抑制剂联合用药的相关研究显示，两者可协同对蛋白酶体和侵袭性蛋白酶

体降解系统的影响，导致多泛素化蛋白质的积累和细胞凋亡的激活从而达到治疗效果^[13, 44]，联合用药方案能够明显提高ORR可能与此机制有关。对于最大耐受剂量(MTD)，研究确定panobinostat为20 mg，

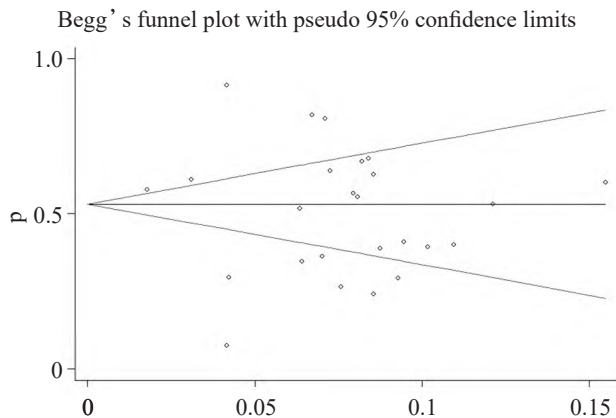


图5 发表偏倚分析

但在 2021 年 panobinostat+bortezomib (1 mg/m²) + lenalidomide (15 mg) +dexamethasone (20 mg) 的一项 I b 期试验^[43]中,由于 6 种剂量限制毒性反应(DLT), panobinostat 的 MTD 为 10 mg,同时发现 panobinostat 具有克服 bortezomib 和 lenalidomide 耐药性的潜力。因此 panobinostat 的 MTD 剂量目前仍不明确,需要进一步临床试验进行评估。此外,在一项关于 panobinostat 联合 daratumumab 的研究^[45]中,研究者通过使用流式细胞术检测患者($n=12$)的 CD38 表达水平后发现 panobinostat 以时间依赖性方式增加多发性骨髓瘤患者细胞中 CD38 的表达,从而增强单克隆抗体 daratumumab 介导的抗体依赖细胞介导的细胞毒性作用,达到更好的疗效。虽然未检索到符合本研究纳入标准的相关临床试验,但这或许可以成为 RRMM 联合治疗的新线索。其次, vorinostat 联合 bortezomib 的两项 I 期临床试验^[22, 24]中,治疗方案相同、既往治疗方案中位数均 ≥ 4 的情况下,中位年龄较小的患者 ORR 更高。但亦有研究发现,与上述治疗方案相同的试验,其中位数为 2 的 III 期临床试验显示出更高的客观缓解率^[26]。由此我们猜想年龄、既往治疗情况都是影响 RRMM 患者疗效的重要因素。经过上述 vorinostat 临床试验目前确定 MTD 为 400 mg。最后,关于 ricolinostat 的两项研究均表明 ricolinostat 联合 lenalidomide 比联合 bortezomib 的 ORR 更高^[32, 36]。因研究存在局限性,该药的 MTD 暂未确定,目前仅推荐 160 mg 作为 II 期临床试验剂量。除本研究中的上述 3 种药物外,还有其他 HDACis 药物的临床试验,如 1 种天然的新型双噻唑类泛 HDACis 药物—bisthianostat 的药效、药动学 Ia 期临床试验^[46]、romidespin 的 II 期临床试验^[47]等,但由于其研究的数据较少,所以本文未纳入研究。

纳入研究大多为单臂试验,即使使用随机效应

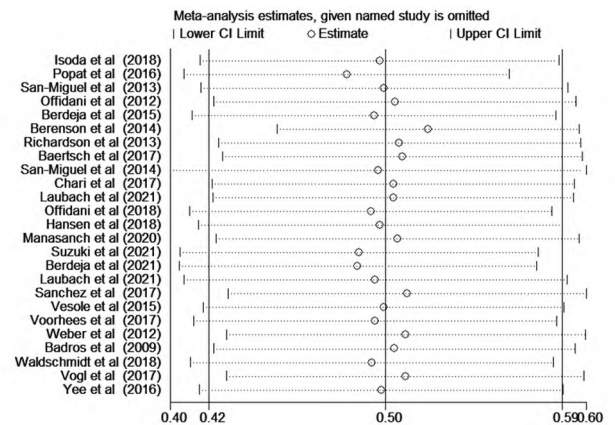


图6 敏感性分析

模型进行分析,仍存在较大异质性。随后我们进行亚组分析进一步探讨异质性来源,进行亚组分析后发现 lenalidomide 耐药的患者 ORR 高于 bortezomib 耐药患者,能够从该类药物中获得更大效益,这可能与 HDACis 克服 CRBN 缺陷细胞中 lenalidomide 增强的 c-myc 表达有关。由此发现耐药情况可能是异质性来源之一,这与此前 HDACis 对 RRMM 的 meta 分析^[19]结论是一致的。

诊断患者的中位年龄为 70 岁,根据年龄和既往治疗情况进行亚组分析后发现,年龄 <65 岁的患者 ORR 优于年龄 ≥ 65 岁的患者($P<0.05$),既往治疗方案中位数 <4 的患者 ORR 明显高于 ≥ 4 的 RRMM 患者($P<0.05$)^[48]。因此,既往治疗情况可能是异质性产生的主要来源,或许在今后的研究中按既往治疗情况单独分组进行研究可能会更好,也会对临床诊疗提供更大的参考意义。此外,异质性的其他来源还包括年龄、地域、疾病分期、给药方案等。

RRMM 患者在 HDACis 治疗期间整体耐受良好。除了报告的 6 种主要 3/4 级 AEs 外, HDACis 对 RRMM 患者还可导致淋巴细胞减少、心脏毒性、电解质紊乱、感染、周围神经病变等 AEs。在本研究中发生率最高的 3/4 级 AEs 为血小板减少,发生率最低的为恶心,血液系统 AEs 发生率高于非血液系统,去除 HDACis 后血小板计数可进一步恢复,这可能与该类药物抑制血小板从巨核细胞出芽相关,提示在使用 HDACis 时需要更多的注意血液系统 AEs。各项 3/4 级 AEs 发生率之间, panobinostat 组和 vorinostat 组无明显差异, ricolinostat 组 3/4 级 AEs 发生人数最少,这可能与 ricolinostat 是一种选择性 HDACis 药物有关,避免了药物联合使用毒性,但 ORR 明显降低,因此选择性 HDACis 药物疗效不如非选择性 HDACis。与 Gao 等^[19]研究比较, panobinostat 对于 3/4 级乏力的发生

率降低了8%,血小板减少的发生率由原来的56%降低为43%,降幅为13%; vorinostat在3/4级血小板下降的发生率却增加了9%,其他不良事件发生情况无明显变化。除本研究中的主要3/4级AEs外,其他严重不良事件包括一项研究中出现1例既往癫痫发作病史的患者用药后出现晕厥和癫痫发作^[41],提醒临床使用HDACis时对于既往癫痫病史患者应避免使用vorinostat,可换用其他HDACis药物并在密切监测下使用。

纳入28项研究,仅两项为RCT,大部分为单臂研究,尽管发表偏倚和敏感性分析结果提示未见发表偏倚且敏感性较低,但因缺乏RCT文献支撑,其证据质量尚有提升空间。本研究仅评估了ORR,考虑了患者治疗后能达到部分缓解及以上,并未对是否存在高危因素导致患者复发间隔缩短进行分析,且因提取数据受限并未对RRMM患者的总体生存情况 and 无进展生存情况进行评估,而这些指标是肿瘤患者的重要评价指标,研究有待进一步探索。安全性方面,所纳入研究的患者入组时已排除了肝、肾、心等严重疾患及高危因素患者,真实世界中药物对患者的安全性还需进一步研究。此外,本研究中RRMM患者的联合用药情况尚有待进一步探讨。

综上所述,HDACis对RRMM患者显示出良好的疗效和安全性,其中panobinostat对于RRMM患者疗效优于另外两种药物,安全性无明显差异。年龄在65岁以下、既往治疗方案 ≤ 4 、lenalidomide耐药的RRMM患者从中获益更大。但是还需要更多研究评估HDACis对RRMM患者的疗效和安全性。

参考文献:

- [1] ANDERSON K C, KYLE R A, RAJKUMAR S V, et al. Clinically relevant end points and new drug approvals for myeloma[J]. *Leukemia*, 2008, 22: 231-239.
- [2] RAJKUMAR S V, HAROUSSEAU J L, DURIE B, et al. Consensus recommendations for the uniform reporting of clinical trials: Report of the International Myeloma Workshop Consensus Panel 1[J]. *Blood*, 2011, 117: 4691-4695.
- [3] CHO S F, ANDERSON K C, TAI Y T. Targeting B Cell Maturation Antigen (BCMA) in multiple myeloma: Potential uses of BCMA-based immunotherapy[J]. *Front Immunol*, 2018, 9: 1821.
- [4] KUMAR S, KAUFMAN J L, GASPARETTO C, et al. Efficacy of venetoclax as targeted therapy for relapsed/refractory t(11;14) multiple myeloma[J]. *Blood*, 2017, 130: 2401-2409.
- [5] MATEOS M V, BLACKLOCK H, SCHJESVOLD F, et al. Pembrolizumab plus pomalidomide and dexamethasone for patients with relapsed or refractory multiple myeloma (KEYNOTE-183): A randomised, open-label, phase 3 trial[J]. *Lancet Haematol*, 2019, 6: e459-e469.
- [6] MOREAU P, MASSZI T, GRZASKO N, et al. Oral ixazomib, lenalidomide, and dexamethasone for multiple myeloma[J]. *N Engl J Med*, 2016, 374: 1621-1634.
- [7] WICKSTROM M, NYGREN P, LARSSON R, et al. Melflufen-a peptidase-potentiated alkylating agent in clinical trials[J]. *Oncotarget*, 2017, 8: 66641-66655.
- [8] KEATS J J, CHESI M, EGAN J B, et al. Clonal competition with alternating dominance in multiple myeloma[J]. *Blood*, 2012, 120: 1067-1076.
- [9] YONG K, DELFORGE M, DRIESSEN C, et al. Multiple myeloma: Patient outcomes in real-world practice[J]. *Br J Haematol*, 2016, 175: 252-264.
- [10] SONNEVELD P, AVET-LOISEAU H, LONIAL S, et al. Treatment of multiple myeloma with high-risk cytogenetics: A consensus of the international myeloma working group[J]. *Blood*, 2016, 127: 2955-2962.
- [11] PIEKARZ R L, BATES S E. Epigenetic modifiers: Basic understanding and clinical development[J]. *Clin Cancer Res*, 2009, 15: 3918-3926.
- [12] DELEU S, MENU E, VAN VALCKENBORGH E, et al. Histone deacetylase inhibitors in multiple myeloma[J]. *Hematol Rep*, 2009, 1: 1.
- [13] RICHARDSON P G, MITSIADES C S, LAUBACH J P, et al. Preclinical data and early clinical experience supporting the use of histone deacetylase inhibitors in multiple myeloma[J]. *Leuk Res*, 2013, 37: 829-837.
- [14] SAN-MIGUEL J F, HUNGRIA V T M, YOON S S, et al. Panobinostat plus bortezomib and dexamethasone versus placebo plus bortezomib and dexamethasone in patients with relapsed or relapsed and refractory multiple myeloma: A multicentre, randomised, double-blind phase 3 trial[J]. *Lancet Oncol*, 2014, 15: 1195-1206.
- [15] MANASANCH E E, SHAH J J, LEE H C, et al. Phase I/Ib study of carfilzomib and panobinostat with or without dexamethasone in patients with relapsed/refractory multiple myeloma[J]. *Haematologica*, 2020, 105: e242-e245.
- [16] BERDEJA J G, GREGORY T K, FABER E A, et al. A phase I/II study of the combination of panobinostat and carfilzomib in patients with relapsed or relapsed/refractory multiple myeloma: Final analysis of second dose-expansion cohort[J]. *Am J Hematol*, 2021, 96: 428-435.
- [17] LAUBACH J P, SCHJESVOLD F, MARIZ M, et al. Efficacy and safety of oral panobinostat plus subcutaneous bortezomib and oral dexamethasone in patients with relapsed or relapsed and refractory multiple myeloma (PANORAMA 3): An open-

- label, randomised, phase 2 study[J]. *Lancet Oncol*, 2021, 22: 142-154.
- [18]SUZUKI K, SUNAMI K, MATSUMOTO M, et al. Phase II, multicenter, single-arm, open-label study to evaluate the efficacy and safety of panobinostat in combination with bortezomib and dexamethasone in Japanese patients with relapsed or relapsed-and-refractory multiple myeloma[J]. *Acta Haematol*, 2021, 144: 264-274.
- [19]GAO X, SHEN L, LI X, LIU J. Efficacy and toxicity of histone deacetylase inhibitors in relapsed/refractory multiple myeloma: Systematic review and meta-analysis of clinical trials[J]. *Exp Ther Med*, 2019, 18: 1057-1068.
- [20]LIBERATI A, ALTMAN DG, TETZLAFF J, et al. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate healthcare interventions: explanation and elaboration[J]. *BMJ*, 2009, 339: b2700.
- [21]TROTTI A, COLEVAS A, SETSER A, et al. CTCAE v3.0: Development of a comprehensive grading system for the adverse effects of cancer treatment[J]. *Semin Radiat Oncol*, 2003, 13: 176-181.
- [22]BADROS A, BURGER A M, PHILIP, et al. Phase I study of vorinostat in combination with bortezomib for relapsed and refractory multiple myeloma[J]. *Clin Cancer Res*, 2009, 15: 5250-5257.
- [23]OFFIDANI M, POLLONI C, CAVALLO F, et al. Phase II study of melphalan, thalidomide and prednisone combined with oral panobinostat in patients with relapsed/refractory multiple myeloma[J]. *Leuk Lymphoma*, 2012, 53: 1722-1727.
- [24]WEBER D M, GRAEF T, HUSSEIN M, et al. Phase I trial of vorinostat combined with bortezomib for the treatment of relapsing and/or refractory multiple myeloma[J]. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*, 2012, 12: 319-324.
- [25]WOLF J L, SIEGEL D, GOLDSCHMIDT H, et al. Phase II trial of the pan-deacetylase inhibitor panobinostat as a single agent in advanced relapsed/refractory multiple myeloma[J]. *Leuk Lymphoma*, 2012, 53: 1820-1823.
- [26]DIMOPOULOS M, SIEGEL DS, LONIAL S, et al. Vorinostat or placebo in combination with bortezomib in patients with multiple myeloma (VANTAGE 088): A multicentre, randomised, double-blind study[J]. *Lancet Oncol*, 2013, 14: 1129-1140.
- [27]SAN-MIGUEL J F, RICHARDSON P G, GUNTHER A, et al. Phase Ib study of panobinostat and bortezomib in relapsed or relapsed and refractory multiple myeloma[J]. *J Clin Oncol*, 2013, 31: 3696-3703.
- [28]BERENSON J R, HILGER J D, YELLIN O, et al. A phase 1/2 study of oral panobinostat combined with melphalan for patients with relapsed or refractory multiple myeloma[J]. *Ann Hematol*, 2014, 93: 89-98.
- [29]BERDEJA J G, HART L L, MACE J R, et al. Phase I/II study of the combination of panobinostat and carfilzomib in patients with relapsed/refractory multiple myeloma[J]. *Haematologica*, 2015, 100: 670-676.
- [30]VESOLE D H, BILOTTI E, RICHTER J R, et al. Phase I study of carfilzomib, lenalidomide, vorinostat, and dexamethasone in patients with relapsed and/or refractory multiple myeloma[J]. *Br J Haematol*, 2015, 171: 52-59.
- [31]POPAT R, BROWN S R, FLANAGAN L, et al. Bortezomib, thalidomide, dexamethasone, and panobinostat for patients with relapsed multiple myeloma (MUK-six): A multicentre, open-label, phase 1/2 trial[J]. *Lancet Haematol*, 2016, 3: e572-e580.
- [32]YEE A J, BENSINGER W I, SUPKO J G, et al. Ricolinostat plus lenalidomide, and dexamethasone in relapsed or refractory multiple myeloma: A multicentre phase 1b trial[J]. *Lancet Oncol*, 2016, 17: 1569-1578.
- [33]BAERTSCH M A, HILLENGASS J, SCHOENLAND S, et al. Efficacy and tolerability of the histone-deacetylase inhibitor panobinostat in clinical practice[J]. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*, 2017, 17: e119-e120.
- [34]CHARI A, CHO H J, DHADWAL A, et al. A phase 2 study of panobinostat with lenalidomide and weekly dexamethasone in myeloma[J]. *Blood Adv*, 2017, 1: 1575-1583.
- [35]SANCHEZ L, VESOLE D H, RICHTER J R, et al. A phase IIb trial of vorinostat in combination with lenalidomide and dexamethasone in patients with multiple myeloma refractory to previous lenalidomide-containing regimens[J]. *Br J Haematol*, 2017, 176: 440-447.
- [36]VOGL D T, RAJE N, JAGANNATH S, et al. Ricolinostat, the first selective histone deacetylase 6 inhibitor, in combination with bortezomib and dexamethasone for relapsed or refractory multiple myeloma[J]. *Clin Cancer Res*, 2017, 23: 3307-3315.
- [37]VOORHEES P M, GASPARETTO C, MOORE D T, et al. Final results of a phase 1 study of vorinostat, pegylated liposomal doxorubicin, and bortezomib in relapsed or refractory multiple myeloma[J]. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*, 2017, 17: 424-432.
- [38]HANSEN V L, COLEMAN M, ELKINS S, et al. An expanded treatment protocol of panobinostat plus bortezomib and dexamethasone in patients with previously treated myeloma[J]. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*, 2018, 18: 400-407.
- [39]ISODA A, ISHIKAWA T, MIYAZAWA Y, et al. Intra-patient dose escalation of panobinostat in patients with relapsed/refractory multiple myeloma[J]. *Leuk Lymphoma*, 2018, 59: 1277-1278.
- [40]OFFIDANI M, CORVATTA L, LIBERATI A M, et al. Updated results of a phase 2 study of panobinostat combined with melphalan, thalidomide and prednisone (MPT) in

- relapsed/refractory multiple myeloma[J]. *Leuk Lymphoma*, 2018, 59: 1271-1273.
- [41] WALDSCHMIDT J M, KELLER A, IHORST G, et al. Safety and efficacy of vorinostat, bortezomib, doxorubicin and dexamethasone in a phase I/II study for relapsed or refractory multiple myeloma (VERUMM study: Vorinostat in elderly, relapsed and unfit multiple myeloma)[J]. *Haematologica*, 2018, 103(10): e473-e479.
- [42] KAUFMAN J L, MINA R, JAKUBOWIAK A J, et al. Combining carfilzomib and panobinostat to treat relapsed/refractory multiple myeloma: Results of a multiple myeloma research consortium phase I study[J]. *Blood Cancer J*, 2019, 9: 3.
- [43] LAUBACH J P, TUCHMAN S A, ROSENBLATT J M, et al. Phase 1 open-label study of panobinostat, lenalidomide, bortezomib + dexamethasone in relapsed and relapsed/refractory multiple myeloma[J]. *Blood Cancer J*, 2021, 11: 20.
- [44] PEI X Y, DAI Y, GRANT S. Synergistic induction of oxidative injury and apoptosis in human multiple myeloma cells by the proteasome inhibitor bortezomib and histone deacetylase inhibitors[J]. *Clin Cancer Res*, 2004, 10: 3839-3852.
- [45] GARCIA-GUERRERO E, GOGISHVILI T, DANHOFF S, et al. Panobinostat induces CD38 upregulation and augments the antimyeloma efficacy of daratumumab[J]. *Blood*, 2017, 129: 3386-3388.
- [46] ZHOU Y B, ZHANG Y M, HUANG H H, et al. Pharmacodynamic, pharmacokinetic, and phase 1a study of bishianostat, a novel histone deacetylase inhibitor, for the treatment of relapsed or refractory multiple myeloma[J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2022, 43(4): 1091-1099.
- [47] NIESVIZKY R, ELY S, MARK T, et al. Phase 2 trial of the histone deacetylase inhibitor romidepsin for the treatment of refractory multiple myeloma[J]. *Cancer*, 2011, 117(2): 336-342.
- [48] KYLE R A, RAJKUMAR S V. Multiple myeloma[J]. *N Engl J Med*, 2004, 351: 1860-1873.

角膜塑形镜联合 0.01% 阿托品滴眼液治疗青少年低中度近视的效果及对泪液炎症因子的影响

李雯婷, 黄玉银, 叶亲颖, 黄晓燕 (广东医科大学附属第二医院眼科, 广东湛江 524003)

摘要: 目的 观察角膜塑形镜联合 0.01% 阿托品滴眼液对青少年低中度近视患者的治疗效果及泪液炎症因子的影响。方法 90 例(180 眼)低中度近视患者随机分为观察组和对照组, 其中对照组配戴角膜塑形镜治疗, 观察组加用 0.01% 阿托品滴眼液治疗。比较两组患者近视矫治效果、眼表指标、泪膜指标、泪液炎症因子水平及并发症情况。结果 与对照组比较, 观察组治疗后等效球镜度、眼表疾病指数评分、眼表染色评分、白介素-1 β 、白介素-6 和肿瘤坏死因子- α 水平均较低, 角膜曲率和角膜厚度较小, 泪膜破裂时间较长 ($P < 0.01$ 或 0.05); 两组并发症发生率差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。结论 角膜塑形镜联合 0.01% 阿托品滴眼液可提高青少年低中度近视的矫治效果, 改善眼表指标和泪膜指标, 降低泪液炎症因子水平。

关键词: 角膜塑形镜; 阿托品; 青少年; 近视

中图分类号: R 778.1

文献标志码: A

文章编号: 2096-3610 (2023) 04-0404-04

Effect of orthokeratology and 0.01% atropine eye drops on myopic correction and tear inflammatory cytokines in adolescents with low to moderate myopia

LI Wen-ting, HUANG Yu-yin, YE Qin-ying, HUANG Xiao-yan (Department of Ophthalmology, Second Affiliated Hospital of Guangdong Medical University, Zhanjiang 524003, China)

Abstract: Objective To observe the effect of orthokeratology and 0.01% atropine eye drops on myopic correction, and tear inflammatory cytokines in adolescents with low to moderate myopia. Methods Ninety adolescents (180 eyes) with

收稿日期: 2022-12-19

基金项目: 湛江市科技计划项目 (2021B01385)

作者简介: 李雯婷 (1986-), 女, 学士, 主治医师, E-mail: liwt1699@126.com