

引用:魏巍,董其海,陈沁园,林志敏,程纬民. 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.

多发性骨髓瘤骨病的中西医研究进展

魏巍¹, 董其海¹, 陈沁园¹, 林志敏¹, 程纬民²

(1. 广西中医药大学, 广西 南宁, 530001;

2. 广西中医药大学第一附属医院, 广西 南宁, 530023)

[关键词] 多发性骨髓瘤骨病; 发病机制; 临床治疗; 综述; 学术性

[中图分类号] R273.33, R274.9 [文献标识码] A DOI: 10.16808/j.cnki.issn1003-7705.2020.03.065

多发性骨髓瘤骨病(multiple myeloma bone disease, MBD)是多发性骨髓瘤(multiple myeloma, MM)的常见并发症,是由于骨髓瘤细胞与骨髓微环境之间相互作用,在各种细胞因子的参与下,破骨细胞(Osteoclasts)的活性增强,成骨细胞的活性受抑制,导致骨吸收和骨形成平衡被打破,引起广泛的溶骨性改变,表现为骨质疏松、骨痛、病理性骨折、脊髓受压等。MM是血液系统第二高发恶性肿瘤,约80% MM患者出现骨损害,发生MBD,严重影响了患者的生活质量和生存时间。西医对于本病的治疗药物包括双膦酸盐类、蛋白酶体抑制剂、免疫调节剂及分子靶向药物。中医对于本病主要采用辨证论治或者分期治疗的方式,并在相应基础上进行拟方施药,但并没有统一的标准。现将目前国内对于MBD的中西医发病机制及治疗进展综述如下。

1 中医学研究

1.1 中医病名及病因病机 MM及MBD的中医病名在古代文献中并没有明确提出,后世医家根据其临床表现,认为本病当属于“骨痹”“腰痛”“虚劳”“骨蚀”的范畴。《素问·痹论》认为,痹证是由于感受风寒湿邪所致;《中藏经·五痹》认为骨痹是由于奢欲不节,内伤于肾所致。2008年血液病中医病名专题研讨会达成共识,以“骨髓瘤”作为MM的中医病名,但对于骨髓瘤骨病仍然没有固定名称。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。

各医家针对本病病因病机有不同见解。白玉盛等^[1]认为,MM的主要致病因素不外乎毒、虚、瘀,毒邪侵袭机体,导致正气亏虚,正气亏虚导致瘀血。由此可见,本病的三个病理因素并不是独立存在的,而是相互胶着,互为因果。根据本病感染、贫血、骨痛三大临床表现,分析其病位在肺、脾、肾三脏。感染是由于外邪侵袭,肺主卫气无力抗邪所致。脾为后天之本,气血生化之源,脾气亏损影响水谷精微向血转化,导致贫血发生。肾主骨生髓,骨为肾之外候,肾虚损是骨病的基础,骨病是肾虚损的外候,从而发生骨痛、肾损害。

1.2 辨证分期及辨证分型 对于MBD,医家多根据疾病所处阶段进行辨证分期或者患者刻下证候辨证分型。白玉

盛^[1]将本病分为初、中、晚三期,早期邪盛正虚,以邪盛为主,表现为外感及骨痛,中期邪正势均力敌,晚期正不胜邪,表现为贫血、易感染、骨痛难忍。吴洁等^[2]根据化疗各阶段患者状态,将本病分为化疗前期、化疗期、化疗间期、维持治疗期。庄步玺等^[3]分析本病患者多为老年,肾虚血瘀是老年患者主要证候,因此疾病早期为肾虚血瘀。中期为肾虚及血瘀证候。晚期出现骨痛、感染等阴虚阳胜表现。杜悦欣等^[4]、余雪等^[5]认为本病应该按照中医基本理论辨证分型,将本病分为气血亏虚、肝肾阴虚、气滞血瘀、痰毒内阻四型。

1.3 临床治疗 治疗上,白玉盛等^[1]认为应根据疾病不同阶段分期定攻补,早期多以祛邪辅以扶正;中期扶正与祛邪并进,攻补兼施;晚期应肺脾肾三脏兼顾,力求气血阴阳调和。庄步玺等^[3]将本病分为三个阶段,第一阶段治以祛白清髓汤扶正解毒;第二阶段,正气尚足,予清髓祛瘤散滋阴潜阳,促进造血恢复;第三阶段用杜仲等补肾强骨药物促进骨新生,参苓白术散升清降浊,减少蛋白尿,桃红四物汤活血活血,纠正贫血。余雪等^[5]在治疗本病时,对于气血亏虚型,以补血益气等补脾益肾为法,方拟八珍汤加减;肝肾阴虚型,以滋补肝肾、清热解毒为法,方选知柏地黄汤加减;气滞血瘀型,以活血化瘀等清热解毒为法,方选血府逐瘀汤加减;痰毒内阻型,以涤痰散结等化痰解毒为法,方选涤痰汤合膈下逐瘀汤加减。程纬民等^[6]认为本病因先天禀赋不足,或后天失养,脾肾虚损,毒邪乘虚侵袭机体,气血运行不畅,瘀毒搏结,搏阻经络,骨节经脉失于濡养所致。本病病机主要为脾肾亏虚,兼夹血瘀、毒、寒湿诸邪,病性为虚实夹杂。其基于“扶正祛邪”“标本兼治”的理论,以化痰毒、散瘀结、益阴气、健脾肾立法,研制出毒结清口服液,具有补肾强骨、健脾益气、祛瘀生血、抗癌解毒之功效,并在实验及临床研究发现本制剂能在抗肿瘤的同时起到抗骨病的效果,且无毒副作用,但关于其发挥双重作用的机制仍在研究中^[7]。

综上,MBD的中医治疗主要有辨证分型论治和分期论治,前者根据中医基础理论结合患者的临床症状将患者分为不同证型,并根据相关证型拟定相应治法和方药;后者根据疾病及治疗的不同阶段分期,结合患者四诊情况进行相

应治疗。在临床上应该在考虑疾病发生发展规律的同时,根据刻下四诊资料辨证论治,拟方遣药,如此便能在把握疾病走向的同时解决刻下问题。

2 西医研究

2.1 发病机制

2.1.1 破骨细胞的异常活化 MBD的发病机制主要是广泛的破骨细胞异常活化,对MM患者的骨髓活检显示肿瘤负荷与破骨细胞数量和骨质重吸收之间存在相关性^[8],破骨细胞的活性亦能反映出疾病活动情况^[9]。破骨细胞活化的诱导因子包括白介素-6,巨噬细胞集落刺激因子,肿瘤坏死因子- α 、 β ,白介素-1,甲状旁腺激素相关肽以及血管内皮生长因子等^[10-14]。最近研究发现,破骨细胞活化中的主要通路有细胞核因子 κ B受体活化因子/RANK配基/护骨素系统(RANK/RANKL/OPG)以及活化素A。RANK是属于肿瘤坏死因子家族的成员,主要表达在破骨细胞前体表面,当与其配体RANKL结合后促使破骨细胞活化。OPG属于肿瘤坏死因子超家族的成员,能阻断RANK与RANKL的结合,抑制破骨细胞活化。在正常人体内,RANKL/OPG比例非常低,但是在骨髓瘤骨病患者体内升高^[15]。活化素A是一种糖蛋白,属于转化因子超家族的成员,能刺激破骨细胞增殖活化以及抑制成骨细胞功能,在骨髓瘤晚期患者体内活化素A升高,引起广泛骨病^[16]。

2.1.2 成骨细胞的活化受阻 MM细胞能产生成骨细胞生长抑制因子。随着疾病进展,骨髓瘤细胞和成骨细胞相互作用,导致成骨细胞生长受抑制、功能降低,进一步导致成骨细胞死亡^[17]。MM患者血清 dickkopf-1(DKK-1)水平远高于正常人,且其基因水平和血清蛋白水平与MBD严重程度成明显正相关,进一步研究发现DKK-1通过抑制间充质干细胞向成骨细胞分化,导致成骨细胞成熟和新骨形成受阻^[18]。在MM患者体内骨硬化蛋白(sclerostin)明显增高,其增高程度和骨髓瘤骨病分级相关,提示sclerostin在骨髓瘤骨病的发生发展中具有重要作用。近来研究表明,sclerostin调节骨代谢,一方面可以直接抑制成骨细胞的分化,促进其凋亡;另一方面可以导致成骨转录因子减少,间接抑制成骨细胞分化,其调节骨代谢的可能通路机制包括:sclerostin-Wnt/ β -链蛋白信号通路、sclerostin-骨形态发生蛋白信号通路及骨硬化蛋白-丝裂原活化蛋白激酶信号通路^[19-21]。

综上,MBD的发生主要是由于MM细胞与骨髓基质相互作用,产生细胞因子,导致破骨细胞活性增强,成骨细胞活性减弱,破骨与成骨平衡被打破,产生溶骨性病变。

2.2 临床治疗

2.2.1 针对多发性骨髓瘤的治疗 针对多发性骨髓瘤的治疗是MBD最根本的治疗,只有肿瘤细胞的增殖得到遏制,才能从根本上控制MBD的进展。MM的治疗主要有传统及联合新药的化疗方案,包括VAD(长春新碱、阿奇霉素、地塞米松)方案、VAD+硼替佐米方案、MP(马法兰、泼尼松)方案等,能延缓甚至阻断MM的疾病进展,新型药物如免疫调节剂中的泊马度胺,蛋白酶体抑制剂中的卡非佐米、依沙佐

米、oprozomib,单克隆抗体中的daratumumab、elotuzumab等的运用,提高了MM的治疗效果,减轻了患者的肿瘤负荷,从而从根本上延缓了MBD的进展。

2.2.2 针对多发性骨髓瘤骨病的治疗

2.2.2.1 双膦酸盐类药物 双膦酸盐类药物是MBD最基础的治疗药物,通过抑制骨吸收发挥作用,主要包括含氮和不含氮两大类。含氮的如唑来膦酸和帕米膦酸,通过与羟基磷灰石结合,诱导破骨细胞凋亡,减轻骨质破坏。不含氮的如氯膦酸盐通过与矿化骨结合,被破骨细胞吸收后导致其凋亡,减轻骨破坏。唑来膦酸在减轻骨破坏方面优于氯膦酸盐,而且能明显降低肿瘤负荷。唑来膦酸相比于帕米膦酸,具有输注时间缩短、不良事件减少的优势^[22]。尽管双膦酸盐类药物是MBD的基础治疗,但由于其肾毒性、胃肠道反应、房颤、下颌骨坏死等毒副作用,影响了其使用。导致双膦酸盐肾毒性因素主要有药物本身、药物浓度、输注时间等,对于肾功能较差的患者,建议减量使用乃至停用双膦酸盐类药物^[23]。下颌骨坏死是双膦酸盐的另一并发症,其发生可能为药物抑制正常骨重建或者抑制血管内皮生成,减少血供所致。其他诱发因素包括侵入性牙科手术、口腔卫生状况、年龄、骨髓瘤病程等^[24]。因此,在临床使用中,应该告知患者注意口腔卫生,定期进行下颌关节影像学检查,尽量避免下颌骨侵入性治疗,如无法避免,应在治疗前后停用双膦酸盐类药物。

2.2.2.2 蛋白酶体抑制剂 早期的蛋白酶体抑制剂硼替佐米具有抗肿瘤,抑制破骨细胞分化及增加成骨细胞活性的多重作用,研究发现硼替佐米能降低RANKL的表达,也能增加DKK-1的表达,减少破骨细胞的增殖、分化,减少骨吸收,促进骨形成及功能恢复^[25]。在一项III期研究中,VMP(硼替佐米+美法仑+泼尼松)方案相比于MP(美法仑+泼尼松)方案,其骨病发生率及治疗需求相对更低^[26]。卡非佐米是第二代蛋白酶体抑制剂,可通过与蛋白酶体催化亚基的不可逆性结合抑制其作用,这种选择性及持续性的结合方式,不仅提高了药物作用的持续时间,也提高了其安全性^[27]。在对复发难治MM患者的III期实验中,卡非佐米对于硼替佐米耐药患者仍有效,相比于硼替佐米,卡非佐米能延长患者生存期^[28]。依沙佐米是FDA批准的第一个口服的蛋白酶体抑制剂^[29-30],口服吸收快,半衰期短,通过与蛋白酶体可逆性结合发挥作用,给予依沙佐米4mg第1、8、15天联合来那度胺及地塞米松方案有效性高,而且神经毒性低^[31-32]。oprozomib是一种卡非佐米同系物,是将卡非佐米截短为三肽环氨酸酮并进行残基优化后形成的口服制剂。oprozomib通过对人的20s蛋白酶体CT-L活性选择性抑制发挥抗肿瘤的作用,其蛋白酶体抑制效应与卡非佐米相当^[33]。

2.2.2.3 免疫调节剂 免疫调节剂是一类通过调节细胞因子产生、抑制血管生成及增加免疫效应器的数量和功能来影响骨髓微环境和骨髓瘤细胞的药物。沙利度胺是第一代免疫调节剂,一方面通过对浆细胞微环境进行多靶点攻击致使细胞凋亡;另一方面通过抑制细胞因子环路及新生血

管形成抑制 MBD 进展,两者共同作用治疗 MBD^[34]。来那度胺一方面通过免疫调节作用增强 NK 细胞对骨髓瘤细胞的细胞毒作用,抑制肿瘤细胞血管新生,起到抗肿瘤效果;另一方面通过降低 $\alpha V\beta 3$ - 整合素水平,抑制骨吸收,降低骨髓瘤细胞与骨髓基质细胞之间的黏附以及抑制破骨细胞活化起到治疗 MBD 的作用^[35]。泊马度胺具有直接抗肿瘤、调节骨髓微环境、影响骨代谢的作用,其能通过下调转录因子,抑制早期由细胞因子调节的破骨细胞分化,防止骨吸收。泊马度胺也可能通过 IL-2 和 TNF- γ 激活 NK 细胞及树状细胞,增强后者对骨髓瘤细胞的杀伤作用,通过杀伤肿瘤细胞治疗原发病从而延缓骨病进展^[36]。

2.2.2.4 靶向治疗 随着 MBD 发病机制研究的深入,MBD 靶向治疗也取得了一些进展。地诺赛麦(Denosumab)是一种抗 RANKL 的单克隆抗体,通过与 RANKL 特异性结合,抑制 RANK 与 RANKL 的相互作用,阻止破骨细胞的生成与活化,抑制骨吸收,增加骨密度。在多个临床实验中发现地诺赛麦具有抑制骨吸收的作用,疗效优于唑来膦酸^[37-39]。RAP-11 是活化素 A 的配体, sotatercept (ACE-11) 是人源化的 RAP-11 抗体,在临床实验中发现,使用 sotatercept 的 MM 患者,其与骨形成相关的碱性磷酸酶增加,与骨吸收相关的 CTX 和 TRACP-5b 减少,表明 Sotatercept 能增加骨形成,减少骨吸收。在多中心的 II 期临床中,给与 sotatercept 治疗的患者,其碱性磷酸酶增加,骨痛症状减轻、血红蛋白增加且具有抗肿瘤的作用,但其具体疗效及毒副作用尚需大规模 III 期临床证实^[40]。BHQ880 是首例人抗 DKK-1 抗体,能阻断 DKK-1 在间充质干细胞向成骨细胞转化过程的抑制作用,促进成骨细胞的成熟及新骨形成,也能改变肿瘤生长微环境,减轻肿瘤负荷^[41]。在一项 BHQ880 联合唑来膦酸的 II 期临床中,患者髌部和脊柱骨密度增加^[42]。 romosozumab 是人源化的抗骨硬化蛋白抗体,批准用于骨质疏松患者,提高他们的骨密度^[43]。给予 MM 小鼠 romosozumab 治疗,能增加它们的骨小梁体积和厚度,增加骨细胞生成,减少溶骨性病变及 MM 诱导的骨质丢失,说明骨硬化蛋白是 MBD 有前景的治疗靶点,需要进一步实验及临床研究证实。

综上,MBD 治疗药物主要有针对多发性骨髓瘤的治疗药物、双膦酸盐类、蛋白酶体抑制剂、免疫调节剂、靶向药物。针对多发性骨髓瘤的治疗是根本,双膦酸盐类是基础,蛋白酶体抑制剂及靶向药物的运用,提高了疗效。在临床上多采取联合治疗的方式,能提高治疗效果,减轻不良反应。

3 小 结

实验及临床研究表明,西医通过针对 MM 的治疗药物、双膦酸盐类、蛋白酶体抑制剂、免疫调节剂、靶向治疗在延缓 MM 进展、减轻患者 MBD 症状方面具有重要作用,但是由于患者机体本身的状态不同,对于治疗的耐受也就存在差异,限制了上述药物的使用。整体观念、辨证论治是中医学的两大精髓,根据患者的临床表现辨证分型,根据治疗的不同阶段辨证分期,并根据各个证型、各个分期提出个体化、针对性的治疗方案,在减轻西药毒副作用、提高疗效、预防耐药、改善骨骼破坏方面具有重要作用。在临床治疗中,以

西药治疗为基础,根据疾病的不同阶段、患者的临床表现辨证,拟定不同治法及方药,减轻西药的不良反应,提高患者的药物耐受力,延缓疾病进展,提高患者的生活质量,延长生存时间,减轻治疗费用,具有较好的疗效及社会效益。

参考文献

- [1] 白玉盛,刘伟,吴玉霞,等. 多发性骨髓瘤临床特征的中医辨证策略探讨[J]. 中医药导报,2017,23(1):40-42.
- [2] 吴洁,张丽娜,张晨. 多发性骨髓瘤中医治疗临证思路[J]. 北京中医药,2015,34(9):730-731.
- [3] 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.
- [4] 杜悦欣,袁婧,赵彩源,等. 中医辨证论治多发性骨髓瘤体会[J]. 临床医药文献电子杂志,2017,4(13):2400,2405.
- [5] 余雪,章亚成,季建敏,等. 中医治疗多发性骨髓瘤[J]. 吉林中医药,2015,35(5):442-445.
- [6] 程纬民,曾清,陈逸恒,等. 毒结清口服液联合化疗治疗多发性骨髓瘤骨病临床研究[J]. 辽宁中医药大学学报,2012,14(5):33-35.
- [7] 程纬民,曾清,朱凌,等. 毒结清口服液联合化疗治疗多发性骨髓瘤骨病的疗效观察[J]. 中医药信息,2012,29(2):29-31.
- [8] LI LI, TONG MIN, ZHAO YI-TING, et al. Membrane translocation of Bruton kinase in multiple myeloma cells is associated with osteoclastogenic phenotype in bone metastatic lesions[J]. Medicine (Baltimore), 2018,97(2):9482.
- [9] MANSOUR ANNA, WAKKACH ABDELILAH, BLIN - WAKKACH CLAUDINE. Emerging roles of osteoclasts in the modulation of none microenvironment and Immune suppression in multiple myeloma [J]. Front Immunol,2017(8):954.
- [10] BLASCHKE MARTINA, KOEPP REGINE, CORTIS JULIA, et al. IL-6, IL-1 β , and TNF- α only in combination influence the osteoporotic phenotype in crohn's patients via bone formation and bone resorption [J]. Adv Clin Exp Med,2018,27(1):45-56.
- [11] ASII KUMIKO, HISASUE MASAHARU, SHIMOKAWA FUMIE, et al. TGF- β negatively regulates mitf-E expression and canine osteoclastogenesis [J]. Biochem genet,2018(56):542-552.
- [12] GE XT, CHEN ZJ, XU ZJ, et al. The effects of dihydroartemisinin on inflammatory bowel disease-related bone loss in a rat model [J]. Exp Biol Med (Maywood), 2018,243(8):715-724.
- [13] ZHENG X, KANG W, LIU HH, et al. Inhibition effects of total flavonoids from Sculellaria barbata D. Don on human breast carcinoma bone metastasis via downregulating PTHrP pathway [J]. Int J Mol Med,2018,41(6):3137-3146.
- [14] ZHANG LF, QJ, ZUO GL, et al. Osteoblast-secreted factors promote proliferation and osteogenic differentiation of bone marrow stromal cells via VEGF/heme-oxygenase-1 pathway [J]. PLoS ONE, 2014,9(6):99946.
- [15] TERPOS EVANGELOS, NTANANIS - STATHOPOULOS IOANNIS, GAVRIATOPOULOU MARIA, et al. Pathogenesis of bone disease in multiple myeloma; from bench to bedside [J]. Blood Cancer J,2018,8(1):7.
- [16] KAJITA TOMONARI, ARIYOSHI WATARU, OKINAGA TOSHINO-RI, et al. Mechanisms involved in enhancement of osteoclast forma-

- tion by activin - A[J]. *J Cell Biochem*,2018,119:6974 - 6985.
- [17] ABILDGAARD N, GLERUP H, RUNGBY J, et al. Biochemical markers of bone metabolism reflect osteoclastic and osteoblastic activity in multiple myeloma[J]. *Eur J Haematol*,2000,64(2):121 - 129.
- [18] CHOI YONG WON, PARK JOON SEONG, HAN JAE HO, et al. Strong immunopositivity of dickkopf - 1 is associated with response to bortezomib in multiple myeloma[J]. *Leuk Lymphoma*,2018(59):2670 - 2678.
- [19] GAO HQ, ZHAI MM, WANG P, et al. Low level mechanical vibration enhances osteoblastogenesis via a canonical Wnt signaling associated mechanism[J]. *Mol Med Rep*,2017,16(1):317 - 324.
- [20] BRUNETTI GIACOMINA, ORANGER ANGELA, MORI GIORGIO, et al. Sclerostin is overexpressed by plasma cells from multiple myeloma patients[J]. *Ann N Y Acad Sci*,2011(1237):19 - 23.
- [21] YU QN, HUANG D, WANG K, et al. Advanced oxidation protein products induce apoptosis, and upregulate sclerostin and RANKL expression, in osteocytic MLO - Y4 cells via JNK/p38 MAPK activation[J]. *Mol Med Rep*,2017,15(2):543 - 550.
- [22] MORGAN GARETH J, DAVIES FAITH E, GREGORY WALTER M, et al. Long - term follow - up of MRC Myeloma IX trial: Survival outcomes with bisphosphonate and thalidomide treatment[J]. *Clin Cancer Res*,2013,19(21):6030 - 6038.
- [23] BAMIAS ARISTOTLE, KASTRITIS EFSTATHIOS, BAMIAS CHRISTINA, et al. Osteonecrosis of the jaw in cancer after treatment with bisphosphonates: incidence and risk factors[J]. *J Clin Oncol*,2005,23(34):5880 - 5887.
- [24] 冯驭驰, 赵燕. 双膦酸盐类药物相关颌骨坏死发病机制及治疗研究进展[J]. *中国骨质疏松杂志*,2014,20(8):998 - 1002.
- [25] 沙丽霞. 常规剂量与减低剂量硼替佐米联合双膦酸盐治疗多发性骨髓瘤患者骨痛临床疗效及安全性差异[J]. *中国医药指南*,2017,15(35):117 - 118.
- [26] DELFORGE MICHEL, TERPOS EVANGELOS, RICHARDSON PAUL G, et al. Fewer bone disease events, improvement in bone remodeling, and evidence of bone healing with bortezomib plus melphalan - prednisone vs melphalan - prednisone in the phase III VISTA trial in multiple myeloma[J]. *Eur J Haematol*,2011,86(5):372 - 374.
- [27] SCHRADER JIL, HENNEBERG FABIAN, MATA RICARDO A, et al. The inhibition mechanism of human 20S proteasomes enables next - generation inhibitor design [J]. *Science*,2016,353(6299):594 - 598.
- [28] CARMONY KIMBERLY, LEE WOOIN, KIM KYUNG BO. High - resolution snapshots of proteasome inhibitors in action revise inhibition paradigms and inspire Nnext - generation inhibitor design[J]. *chembiochem*,2016,17(22):2115 - 2117.
- [29] DIMOPOULOS MA, STEWART AK, MSDDZI T, et al. Carfilzomib - lenalidomide - dexamethasone vs lenalidomide - dexamethasone in relapsed multiple myeloma by previous treatment[J]. *Blood Cancer J*,2017,7(4):554.
- [30] DIMOPOULOS MELETIOS A, GOLDSCHMIDT HARTMUT, NIES - VIZKY RUBEN, 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.
- [31] MOREAU PHILIPPE, MASSZI TAMÁS, GRZASKO NORBERT, et al. Oral ixazomib, lenalidomide, and dexamethasone for multiple myeloma[J]. *N Engl J. Med*,2016,374(17):1621 - 1634.
- [32] SUZUKI KENSHI, HANDA HIROSHI, CHOU TAKA AKI, et al. Phase 1 study of ixazomib alone or combined with lenalidomide - dexamethasone in Japanese patients with relapsed/refractory multiple myeloma[J]. *Int J Hematol*,2017,105(4):445 - 452.
- [33] HASINOFF BRIAN B. Progress curve analysis of the kinetics of slow - binding anticancer drug inhibitors of the 20S proteasome[J]. *Arch Biochem Biophys*,2018(639):52 - 58.
- [34] 林美珍, 祝美术, 张丽丽, 等. 沙利度胺的药理机制及临床应用[J]. *海峡药学*,2017,29(10):81 - 83.
- [35] 杨毅, 李颖, 向靓, 等. 来那度胺联合小剂量地塞米松治疗骨髓瘤的临床疗效观察[J]. *广西医科大学学报*,2017,34(12):1787 - 1788.
- [36] 程海婷, 封宇飞, 刘洪涛. 免疫调节剂泊马度胺的药理作用和临床评价[J]. *中国新药与临床杂志*,2015,34(4):253 - 257.
- [37] YONEMORI KAN, FUJIWARA YASUHIRO, MINAMI HIRONOBU, et al. Phase 1 trial of denosumab safety, pharmacokinetics, and pharmacodynamics in Japanese women with breast cancer - related bone metastases[J]. *Cancer Sci*,2008,99(6):1237 - 1242.
- [38] FIZAZI KARIM, BOSSERMAN LINDA, GAO GUOZHI, et al. Denosumab treatment of prostate cancer with bone metastases and increased urine N - telopeptide levels after therapy with intravenous bisphosphonates: results of a randomized phase II trial [J]. *J Urol*,2013,189(1 Suppl):S51 - 57; discussion 57 - 58.
- [39] RAJE N, VADHAN - RAJ S, WILLENBACHER W, et al. Evaluating results from the multiple myeloma patient subset treated with denosumab or zoledronic acid in a randomized phase 3 trial [J]. *Blood Cancer J*,2016,6(1):378.
- [40] ABDULKADYROV KUDRAT M, SALOGUB GALINA N, KHUA - ZHEVA NURIET K, et al. Sotatercept in patients with osteolytic lesions of multiple myeloma [J]. *Br J Haematol*,2014,165(6):814 - 823.
- [41] YACCOBY SHMUEL, LING WEN, ZHAN FENGHUANG, et al. Antibody - based inhibition of DKK1 suppresses tumor - induced bone resorption and multiple myeloma growth in vivo [J]. *Blood*,2007,109(5):2106 - 2111.
- [42] IYER SWAMINATHAN P, BECK JOSEPH TADDEUS, STEWART A KEITH, et al. A Phase IB multicentre dose - determination study of BHQ880 in combination with anti - myeloma therapy and zoledronic acid in patients with relapsed or refractory multiple myeloma and prior skeletal - related events [J]. *Br J Haematol*,2014,167(3):366 - 375.
- [43] LANGDAHI BENTE L, LIBANATI CESAR, CRITTENDEN DARIA B, et al. Romosozumab (sclerostin monoclonal antibody) versus teriparatide in postmenopausal women with osteoporosis transitioning from oral bisphosphonate therapy: a randomised, open - label, phase 3 trial [J]. *Lancet*,2017,390(10102):1585 - 1594.