

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2022.22.015

血清 IL-17、IL-32、IL-33、IL-37 联合检测对初治多发性骨髓瘤患者早期治疗反应性的预测价值*

苗玉迪¹ 胡星星¹ 李艳春² 李程亮^{3Δ} 赵乔佳杰⁴

(1 陕西省人民医院血液内科 陕西 西安 710068; 2 西安国际医学中心医院检验科 陕西 西安 710100;

3 广州市第一人民医院全科医学科 广东 广州 510180; 4 陕西省人民医院血研室 陕西 西安 710068)

摘要 目的:探讨血清白细胞介素-17(IL-17)、白细胞介素-32(IL-32)、白细胞介素-33(IL-33)、白细胞介素-37(IL-37)联合检测对接受硼替佐米为基础一线治疗方案的初治多发性骨髓瘤(MM)患者早期治疗反应性的预测价值。**方法:**选择2018年7月至2021年3月期间陕西省人民医院收治的初治MM患者176例为研究对象,所有患者均接受以硼替佐米为基础一线的治疗方案,根据早期治疗反应性分为敏感组(142例)和非敏感组(34例);采用酶联免疫吸附法检测并比较两组血清IL-17、IL-32、IL-33、IL-37水平,并分析其联合检测对早期治疗反应性的预测价值。**结果:**敏感组治疗前血清IL-17、IL-32水平低于非敏感组,IL-33、IL-37水平高于非敏感组($P<0.05$)。多因素logistic回归分析显示,年龄 ≥ 65 岁、血清IL-17 ≥ 29.70 pg/mL、IL-32 ≥ 63.02 ng/L、肿瘤分期III期是早期治疗反应性的危险因素($P<0.05$),IL-33 >141.97 pg/mL、IL-37 >69.17 ng/L是保护因素($P<0.05$)。血清IL-17、IL-32、IL-33、IL-37联合检测预测早期治疗反应性的曲线下面积(AUC)为0.866(95%CI:0.801~0.972)。**结论:**年龄、肿瘤分期、血清IL-17、IL-32、IL-33、IL-37是MM患者早期治疗反应性的影响因素,联合检测血清IL-17、IL-32、IL-33、IL-37水平对接受硼替佐米为基础一线治疗方案的初治MM患者早期治疗反应性预测价值较高。

关键词:多发性骨髓瘤;IL-17;IL-32;IL-33;IL-37;硼替佐米;治疗反应性;预测价值

中图分类号:R733.3 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2022)22-4279-06

Predictive Value of Combined Detection of Serum IL-17, IL-32, IL-33 and IL-37 in Early Treatment Response of Primary Multiple Myeloma Patients*

MIAO Yu-di¹, HU Xing-xing¹, LI Yan-chun², LI Cheng-liang^{3Δ}, ZHAO Qiao-jia-jie⁴

(1 Department of Hematology, Shaanxi Provincial People's Hospital, Xi'an, Shaanxi, 710068, China;

2 Department of Clinical Laboratory, Xi'an International Medical Center Hospital, Xi'an, Shaanxi, 710100, China;

3 Department of General Practice, Guangzhou First People's Hospital, Guangdong, Guangzhou, 510180, China;

4 Blood Research Room, Shaanxi Provincial People's Hospital, Xi'an, Shaanxi, 710068, China)

ABSTRACT Objective: To explore the predictive value of the combined detection of serum interleukin-17 (IL-17), interleukin-32 (IL-32), interleukin-33 (IL-33) and interleukin-37 (IL-37) in the early treatment response of primary multiple myeloma (MM) patients who received bortezomib based first-line treatment. **Methods:** 176 cases of primary MM patients in our hospital from July 2018 to March 2021 were selected as the research object. All patients received bortezomib based first-line treatment. They were divided into sensitive group (142 cases) and non sensitive group (34 cases) according to the early treatment response. The levels of serum IL-17, IL-32, IL-33 and IL-37 in the two groups were detected and compared by enzyme-linked immunosorbent assay, and the predictive value of their combined detection for early treatment response was analyzed. **Results:** Before treatment, the levels of serum IL-17 and IL-32 in sensitive group were lower than those in non sensitive group, and the levels of IL-33 and IL-37 were higher than those in non sensitive group ($P<0.05$). Multivariate Logistic regression analysis showed that age ≥ 65 years, serum IL-17 ≥ 29.70 pg/mL, IL-32 ≥ 63.02 ng/L, tumor stage III were the risk factors of early treatment response ($P<0.05$), IL-33 >141.97 pg/mL, IL-37 >69.17 ng/L were the protective factors ($P<0.05$). The area under the curve (AUC) of serum IL-17, IL-32, IL-33 and IL-37 combined detection in predicting early treatment response was 0.866 (95% CI: 0.801-0.972). **Conclusion:** Age, tumor stage, serum IL-17, IL-32, IL-33 and IL-37 are the influencing factors of early treatment response in MM patients. Combined detection of the levels of serum IL-17, IL-32, IL-33 and IL-37 has a high predictive value for early treatment response in MM patients receiving bortezomib based first-line treatment.

Key words: Multiple myeloma; IL-17; IL-32; IL-33; IL-37; Bortezomib; Treatment response; Predictive value

Chinese Library Classification(CLC): R733.3 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2022)22-4279-06

* 基金项目:陕西省社会发展科技攻关项目(2015SF065)

作者简介:苗玉迪(1975-),女,本科,副主任医师,从事骨髓瘤方向的研究,E-mail:myd17782628289@163.com

Δ 通讯作者:李程亮(1979-),男,硕士,副主任医师,从事中老年心脑血管、血液系统疾病方向的研究,E-mail:lichengliang79@sina.com

(收稿日期:2022-05-07 接受日期:2022-05-31)

前言

硼替佐米是我国治疗多发性骨髓瘤 (Multiple myeloma, MM) 的一线化疗药物, 虽然具有较好的临床疗效, 但由于患者临床过程及预后异质性强, 即使采用以硼替佐米为基础一线治疗方案, 仍有部分患者疗效不佳^[1]。早期治疗反应性即治疗早期患者机体对治疗药物的敏感性, MM 患者对治疗药物的早期反应性通常采用早期临床疗效进行评价^[2]。在 MM 的临床治疗中, 如果早期治疗反应性不理想, 不仅延误治疗、加重病情发展, 还将加重患者的经济负担, 但目前临床尚缺乏预测硼替佐米治疗 MM 早期反应性的标志物。有研究报道, 具有慢性炎症性疾病病史的人群有更高的 MM 发病率, MM 的发生、发展与慢性炎症密切相关^[3,4]。研究表明, 这可能与 MM 的骨髓炎性微环境的调控有关^[5]。由此推测炎症因子可能可作为预测 MM 早期治疗反应性的指标。白细胞介素 17(interleukin 17, IL-17) 是由辅助性 T 细胞 17 (T helper cell 17, Th17) 分泌一种促炎因子, 参与了 MM 的病理进展过程^[6]。白细胞介素 32(interleukin 32, IL-32) 通过促进多种炎症因子的表达影响机体炎症反应, 可发挥 " 级联放大效应 " ^[7], 在结肠癌、肝癌、肺癌等多种肿瘤组织中呈高表达^[8-10]。白细胞介素 33(interleukin 33, IL-33) 主要表达于基质细胞和活化的巨噬细胞, 是一种新 IL-1 家族细胞因子, 可诱发巨噬细胞活性, 从而抑制疾病活性和炎性介质的释放, 同时 IL-33 也是介导免疫应答的重要因子^[11]。白细胞介素 37(interleukin 37, IL-37) 通过抑制多种促炎炎症参与免疫过程^[12]。因此, 本研究探讨血清 IL-17、IL-32、IL-33 及 IL-37 联合检测对接受硼替佐米为基础一线治疗方案的初治 MM 患者早期治疗反应性的预测价值。

1 资料和方法

1.1 一般资料

选择 2018 年 7 月至 2021 年 3 月期间陕西省人民医院收治的初诊 MM 患者 176 例为研究对象。纳入标准: (1) 符合《中国多发性骨髓瘤诊治指南 (2017 年修订)》^[13] 的诊断标准; (2) 接受以硼替佐米为基础的一线治疗方案; (3) 初诊 MM 患者, 入组前未接受过其他抗肿瘤治疗。排除标准: (1) 伴有精神性疾病、慢性炎症疾病; (2) 肝肾功能不全者; (3) 浆细胞白血病及高钙血症患者; (4) 合并急性心肌梗死或心肌缺血者; (5) 合并其他肿瘤或自身免疫缺陷者; (6) 病历资料不完整者。176 例 MM 患者中, 男性 103 例, 女性 73 例; 年龄 51~85 岁, 平均 (67.38±12.74) 岁。患者及家属均对本研究内容知情同意并签署知情同意书, 本研究经陕西省人民医院医学伦理委员会审核通过。

1.2 方法

1.2.1 治疗方法 176 例患者均接受以硼替佐米 (商品名为注射用硼替佐米, 苏州特瑞药业股份有限公司, 国药准字 H20203128, 规格 3.5 mg) 为基础的一线治疗方案进行治疗。具体方案包括 BD (硼替佐米 + 地塞米松) 方案、VCD (硼替佐米、地塞米松、环磷酰胺) 方案、VDT (硼替佐米、地塞米松、沙利度胺) 方案。65 岁以下患者分别于每个疗程的第 1 d、第 4 d、第 8 d 和第 11 d 给予硼替佐米皮下注射, 给药量为 1.2 mg/m², 4 周为 1 疗程; 65 岁以上患者每周皮下注射硼替佐米 1 次, 给药量

为 1.2 mg/m², 4 周为 1 疗程。

1.2.2 疗效评价及分组 根据《中国多发性骨髓瘤诊治指南 (2017 年修订)》^[13] 的疗效标准, 于治疗 1~5 个疗程后判断疗效。疗效分为严格意义的完全缓解、完全缓解、非常好的部分缓解、部分缓解、微小缓解、疾病稳定、疾病进展。将严格意义的完全缓解、完全缓解、非常好的部分缓解、部分缓解、微小缓解视为早期反应, 归为敏感组; 将疾病稳定和疾病进展视为早期未反应, 归为非敏感组。

1.2.3 血清 IL-17、IL-32、IL-33、IL-37 检测 所有 MM 患者均于治疗前采集清晨空腹外周静脉血 5 mL, 血标本置于肝素抗凝试管中, 在 2000 r/min 下离心 10 min, 有效离心半径 6 cm, 常规分离后取上清液装于 Eppendorf 管, 保存于 -80℃ 冰箱冻存待测。取血清样本, 采用酶联免疫吸附法 (ELISA) 检测血清 IL-17、IL-32、IL-33、IL-37 水平, 人 IL-17 ELISA 试剂盒、人 IL-32 ELISA 试剂盒、人 IL-33 ELISA 试剂盒、人 IL-37 ELISA 试剂盒均购于武汉赛培生物科技有限公司。

1.2.4 基线资料收集 查阅患者的病历资料, 收集患者的年龄、性别、血红蛋白 (正常值: 女性 110~150 g/L, 男性 120~160 g/L; 小于最小值为低下)、肿瘤分期 (根据修订的国际分期体系分期)、白蛋白 (正常值: 成人 35~50 g/L, 60 岁后 34~48 g/L, 小于最小值为低下)、血清肌酐 (正常值: 男 54~133 μmol/L, 女 44~97 μmol/L)、白细胞计数 (正常值: 4~10 ×10⁹/L)、中性粒细胞比例 (正常值: 50%~70%)、淋巴细胞比例 (正常值: 20%~40%)、单核细胞比例 (正常值: 3%~8%)、血小板计数 (正常值: 100~300 ×10⁹/L)、血清球蛋白 (正常值: 20~40 g/L)、血清乳酸脱氢酶 (连续监测 LD-P 法正常值: 200~380 U/L)、血浆 β2 微球蛋白 (β2-MG) (正常值: 0.8~2.4 mg/L)、免疫球蛋白类型等基线资料。

1.3 统计学方法

应用统计学软件 SPSS22.0 处理数据, 血清 IL-17、IL-32、IL-33、IL-37 等符合正态分布的计量资料用均数±标准差 ($\bar{x} \pm s$) 描述, 两组比较采用独立样本 *t* 检验; 计数资料用 [例 (%)] 描述, 组间比较 χ^2 检验; 采用单因素及多因素 logistic 回归模型分析早期治疗反应性的影响因素, 采用受试者工作特征 (ROC) 曲线分析血清 IL-17、IL-32、IL-33、IL-37 联合检测对早期治疗反应性的预测价值。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 治疗结果

本研究中 176 例 MM 患者中, 79 例采用 BD 治疗方案, 52 例采用 VCD 治疗方案, 45 例采用 VDT 治疗方案, 经 1~5 个疗程治疗后, 将治疗效果敏感的 142 例患者纳入敏感组, 其中严格意义的完全缓解 36 例、完全缓解 45 例、非常好的部分缓解 15 例、部分缓解 20 例、微小缓解 26 例; 将治疗效果不敏感的 34 例患者纳入非敏感组, 其中疾病稳定 25 例、疾病进展 9 例。敏感组与非敏感组间治疗方案与治疗时间比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 见表 1。

2.2 两组血清 IL-17、IL-32、IL-33、IL-37 水平比较

敏感组治疗前血清 IL-17、IL-32 水平低于非敏感组 ($P < 0.05$), 血清 IL-33、IL-37 水平高于非敏感组 ($P < 0.05$)。详见表 2。

表 1 敏感组与非敏感组间治疗方案与治疗时间比较 [例(%)]

Table 1 Comparison of treatment plan and treatment time between sensitive group and non sensitive group [n(%)]

Items		Sensitive group(n=142)	Non sensitive group (n=34)	χ^2	P
Treatment plan	BD	64(45.07)	15(44.12)	0.186	0.911
	VCD	41(28.87)	11(32.35)		
	VDT	37(26.06)	8(23.53)		
Treatment time	1 course of treatment	14(9.86)	2(5.88)	1.784	0.775
	2 course of treatment	17(11.97)	5(14.71)		
	3 course of treatment	33(23.24)	7(20.59)		
	4 course of treatment	52(36.62)	11(32.35)		
	5 course of treatment	26(18.31)	9(26.47)		

表 2 两组血清 IL-17、IL-32、IL-33、IL-37 水平比较($\bar{x}\pm s$)Table 2 Comparison of serum IL-17, IL-32, IL-33 and IL-37 levels between the two groups($\bar{x}\pm s$)

Groups	n	IL-17(pg/mL)	IL-32(ng/L)	IL-33(pg/mL)	IL-37(ng/L)
Sensitive group	142	27.36 $\pm$ 3.34	57.86 $\pm$ 6.79	156.74 $\pm$ 19.78	77.65 $\pm$ 15.78
Non sensitive group	34	39.47 $\pm$ 4.18	84.57 $\pm$ 7.13	80.26 $\pm$ 13.65	33.76 $\pm$ 11.33
<i>t</i>		-18.046	-20.405	26.651	18.665
<i>P</i>		0.000	0.000	0.000	0.000

2.3 影响早期治疗反应性的影响因素的单因素分析

结果显示, 年龄 <65 岁、肿瘤分期 I 期和 II 期、IL-17 <29.70 pg/ml、IL-32 <63.02 ng/L、IL-33 >141.97 pg/ml、IL-37 >69.17 ng/L 的患者所占比例敏感组高于非敏感组($P<0.05$); 两

组性别、血红蛋白、白蛋白、血清肌酐、血清乳酸脱氢酶、血浆 β_2 微球蛋白(β_2 -MG)、白细胞计数、中性粒细胞比例、淋巴细胞比例、单核细胞比例、血小板计数、血清球蛋白、免疫球蛋白类型比较差异无统计学意义($P>0.05$)。详见表 3。

表 3 影响早期治疗反应性的影响因素的单因素分析 [例(%)]

Table 3 Univariate analysis of influencing factors affecting early treatment response [n(%)]

Items		Sensitive group(n=142)	Non sensitive group(n=34)	χ^2	P
Age	≥ 65 years	48(33.80)	21(61.76)	8.999	0.003
	<65 years	94(66.20)	13(38.24)		
Gender	Male	82(57.75)	21(61.76)	0.182	0.669
	Female	60(42.25)	13(38.24)		
Hemoglobin	Normal	60(42.25)	15(44.12)	0.039	0.843
	Low	82(57.75)	19(55.88)		
Albumin	Normal	51(35.92)	12(35.29)	0.005	0.946
	Low	91(64.08)	22(64.71)		
Serum creatinine	Normal	78(54.93)	16(47.06)	0.683	0.409
	High	64(45.07)	18(52.94)		
Tumor stage	I stage	45(31.69)	4(11.76)	22.103	0.000
	II stage	61(42.96)	7(20.59)		
	III stage	36(25.35)	23(67.65)		
Leukocyte count	Normal	69(48.59)	15(44.12)	0.220	0.639
	Low	73(51.41)	19(55.88)		
Neutrophils ratio	Normal	52(36.62)	12(35.29)	0.021	0.885
	High	90(63.38)	22(64.71)		

续表 3 影响早期治疗反应性的影响因素的单因素分析 [例(%)]

Table 3 Univariate analysis of influencing factors affecting early treatment response [n(%)]

Items		Sensitive group(n=142)	Non sensitive group(n=34)	χ^2	P
Lymphocyte ratio	Normal	59(41.55)	12(35.29)	0.446	0.504
	Low	83(58.45)	22(64.71)		
Monocyte ratio	Normal	99(69.72)	23(67.65)	0.055	0.814
	High	43(30.28)	11(32.35)		
Platelet count	Normal	113(79.58)	25(73.53)	0.593	0.441
	Low	29(20.42)	9(26.47)		
Serum globulin	Normal	31(21.83)	6(17.65)	0.289	0.591
	High	111(78.17)	28(82.35)		
Serum lactate dehydrogenase	Normal	49(34.51)	11(32.35)	0.057	0.812
	High	93(65.49)	23(67.65)		
Plasma $\beta 2$ microglobulin ($\beta 2$ -MG)	Normal	28(19.72)	7(20.59)	0.013	0.909
	High	114(80.28)	27(79.41)		
Immunoglobulin type	IgG κ type	51(35.92)	11(32.35)	-	0.394
	IgG λ type	37(26.06)	9(26.47)		
	IgA κ type	17(11.97)	3(8.82)		
	IgA λ type	20(14.08)	5(14.71)		
	IgM κ type	4(2.82)	2(5.88)		
	IgM λ type	2(1.41)	1(2.94)		
	Light chain κ type	3(2.11)	0(0.00)		
	Light chain λ type	8(5.63)	3(8.82)		
Serum IL-17	<29.70 pg/mL	87(61.27)	6(17.65)	20.946	0.000
	$\geq$ 29.70 pg/mL	55(38.73)	28(82.35)		
Serum IL-32	<63.02 ng/L	81(57.04)	5(14.71)	19.677	0.000
	$\geq$ 63.02 ng/L	61(42.96)	29(85.29)		
Serum IL-33	$\leq$ 141.97 pg/mL	58(40.85)	27(79.41)	16.340	0.000
	>141.97 pg/mL	84(59.15)	7(20.59)		
Serum IL-37	$\leq$ 69.17 ng/L	56(39.44)	25(73.53)	12.835	0.000
	>69.17 ng/L	86(60.56)	9(26.47)		

2.4 影响早期治疗反应性的影响因素的多因素 logistic 回归分析

结果显示,年龄 ≥ 65 岁、血清 IL-17 ≥ 29.70 pg/mL、IL-32 ≥ 63.02 ng/L、肿瘤分期 III 期是硼替佐米为基础一线治疗方案的初治 MM 患者早期治疗效果敏感的危险因素 ($P<0.05$), IL-33 >141.97 pg/mL、IL-37 >69.17 ng/L 是硼替佐米为基础一线治疗方案的初治 MM 患者早期治疗效果敏感的保护因素 ($P<0.05$)。详见表 4。

2.5 血清 IL-17、IL-32、IL-33、IL-37 联合检测的预测价值

血清 IL-17、IL-32、IL-33、IL-37 单独检测及联合检测预测硼替佐米为基础一线治疗方案的初治 MM 患者早期治疗反应性的曲线下面积 (AUC) 分别为 0.700、0.724、0.747、0.752 和 0.866,95% CI 分别为 0.446~0.958、0.529~0.918、0.494~

0.982、0.556~0.922、0.801~0.927, 其中联合检测诊断效能较高,AUC 及灵敏度、特异度、准确度均较各单独应用指标有明显提升。详见表 5 和图 1。

3 讨论

在 MM 发病过程中,机体产生大量单克隆免疫球蛋白,极易导致患者终末器官损伤,临床上近超过 60%的 MM 患者有骨质破坏及高钙血症等并发症^[14],严重影响患者身心健康及生活质量。硼替佐米是一种蛋白酶体抑制剂,通过抑制蛋白酶体功能和诱导细胞凋亡杀伤 MM 细胞,调节多种细胞因子的生产进而逆转 MM 细胞对常规化疗药物的耐药性^[15,16]。硼替佐米治疗 MM 可提高患者疾病缓解率并增加缓解深度,延长患者

表 4 影响早期治疗反应性的影响因素的多因素 logistic 回归分析

Table 4 Multivariate Logistic regression analysis of influencing factors affecting early treatment response

Indexes / factors	β	Se	Wald χ^2	P	OR	OR 95% confidence interval
Constant	0.108	0.054	4.001	0.045	-	-
IL-17	0.735	0.273	7.254	0.007	2.085	1.222~3.560
IL-32	0.794	0.213	13.876	0.000	2.213	1.457~3.359
IL-33	-0.412	0.139	8.743	0.003	0.662	0.504~0.870
IL-37	-1.121	0.305	13.527	0.000	0.326	0.179~0.592
Age	0.332	0.151	4.808	0.028	1.394	1.036~1.875
Tumor stage	0.630	0.252	6.255	0.012	1.877	1.146~3.076

表 5 血清 IL-17、IL-32、IL-33、IL-37 及联合检测的预测价值

Table 5 Predictive value of serum IL-17, IL-32, IL-33, IL-37 and combined detection

Indexes	AUC(0.95CI)	Threshold	Sensitivity	Specificity	Jordan index	Accuracy
IL-17	0.700(0.446~0.958)	32 pg/mL	0.683	0.735	0.418	0.693
IL-32	0.724(0.529~0.918)	68 ng/L	0.732	0.706	0.438	0.727
IL-33	0.747(0.494~0.982)	130 pg/mL	0.754	0.706	0.460	0.744
IL-37	0.752(0.556~0.922)	66 ng/L	0.718	0.735	0.453	0.722
Joint detection of the four	0.866(0.801~0.927)	-	0.852	0.882	0.734	0.858

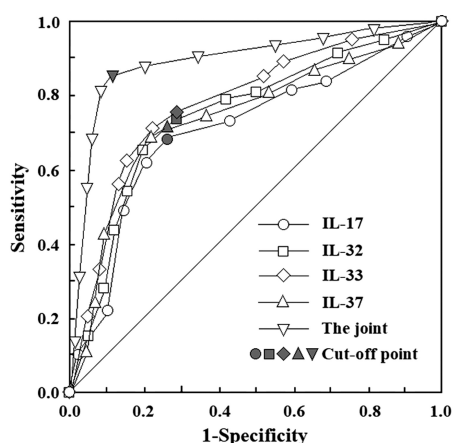


图 1 血清 IL-17、IL-32、IL-33、IL-37 及联合检测的预测价值的 ROC 曲线

Fig. 1 ROC curve of predictive value of serum IL-17, IL-32, IL-33, IL-37 and combined detection

的生存期^[17,18],但硼替佐米的原发性耐药性或随着治疗进展产生的继发性耐药性仍不可避免。为了避免医疗资源的浪费及提高临床治疗效果,准确预测以硼替佐米为基础一线治疗方案的初治 MM 患者早期治疗反应性具有十分重要的意义。

IL-17 主要通过影响白细胞介素 -6(IL-6)和白细胞介素 -8(IL-8)等炎症因子的表达来参与炎症反应的过程,通过影响这些炎症因子的表达进而促进骨髓瘤细胞的生长,同时激活破骨细胞,造成破骨细胞与成骨细胞比例失衡^[19],参与 MM 的发病过程。IL-32 是一种主要由病原体 and 促炎因子诱导产生的呈促炎特性的因子,最早在自然杀伤细胞中发现,已被证实其在肝癌、结直肠癌等肿瘤中呈高表达水平,且是这些肿瘤的独立不

良预后因素^[20]。IL-33 通过诱发巨噬细胞活性而抑制炎症介质的释放,从而发挥抑炎作用^[21]。浆细胞、单核细胞及调节性 T 细胞中表达 IL-37 已被证实^[22],通过抑制多种促炎因子在免疫性疾病、感染性疾病和多种实体肿瘤的发生与发展过程中发挥作用。由此可见,IL-17、IL-32、IL-33、IL-37 均是炎症反应密切相关的因子。另一方面,骨髓瘤细胞可分泌炎症因子,促进巨噬细胞活化^[23],从而加剧机体炎症反应;另外,MM 发病过程中,骨髓瘤的扩散可导致机体局部组织破坏,可能诱发或者增强适应性炎症反应,而炎症反应增强可导致炎症因子水平升高,炎症因子又进一步促进骨髓瘤细胞的生长、及克隆演变^[24]。

本研究显示,敏感组治疗前血清 IL-17、IL-32 水平低于非敏感组,血清 IL-33、IL-37 水平高于非敏感组,提示血清 IL-17、IL-32、IL-33、IL-37 水平与初治 MM 患者早期治疗反应性有关,早期检测血清 IL-17、IL-32、IL-33、IL-37 水平有助于早期判断硼替佐米治疗 MM 患者的早期反应性。单因素及多因素 logistic 回归模型分析结果显示,年龄 ≥ 65 岁、血清 IL-17 ≥ 29.70 pg/mL、IL-32 ≥ 63.02 ng/L、肿瘤分期 III 期是硼替佐米为基础一线治疗方案的初治 MM 患者早期治疗效果敏感的危险因素;IL-33 > 141.97 pg/mL、IL-37 > 69.17 ng/L 是硼替佐米为基础一线治疗方案的初治 MM 患者早期治疗效果敏感的保护因素。有研究^[25]表明,硼替佐米治疗 MM 的耐药与核因子 - κ B 和热休克蛋白高表达有关。核因子 - κ B 活化后能调控多种炎症细胞因子,而肿瘤中热休克蛋白表达水平与多种炎症因子表达水平有关^[26]。血清 IL-17、IL-32 水平升高可诱导核因子 - κ B 高水平表达,进而诱导或上调多耐药基因表达,导致硼替佐米耐药性的发生^[27,28];亦可诱导热休克蛋白高表达,使硼替佐米与其结合,阻断了硼替佐米对错误折叠及损伤蛋白的降解,进而增强了耐

药性^[29,30]。而血清 IL-33、IL-37 具有抑炎的效果,其水平升高增加了其抑炎特性,有助于抑制核因子- κ B 及热休克蛋白表达,从而提高硼替佐米治疗 MM 的药物敏感性。肿瘤分期更高表明治疗难度更大,对于肿瘤分期更高的 MM 患者,治疗需要使用更多剂量的硼替佐米,进而更容易产生耐药性。本研究中年龄更高的患者更容易产生硼替佐米耐药性可能是因其年龄增长,免疫力下降,体内炎症反应更严重所导致。

本研究还显示,血清 IL-17、IL-32、IL-33、IL-37 单独检测预测硼替佐米为基础一线治疗方案的初治 MM 患者早期治疗反应性的 AUC 均超过 0.7, 四者联合检测的 AUC 达到 0.866 且显著大于各指标单独检测,提示四者联合检测更有助于预测硼替佐米为基础一线治疗方案的初治 MM 患者早期治疗反应性。预测早期治疗反应性可为临床治疗方案、用药等提供依据,便于针对患者的具体情况实施针对性个性化治疗,更有利于提高临床疗效。

综上所述,血清 IL-17、IL-32 水平升高是硼替佐米为基础一线治疗方案进行治疗的初治 MM 患者早期治疗反应性的危险因素,血清 IL-33、IL-37 水平升高是保护因素,四者联合检测对预测其早期治疗反应性具有较高的价值。

参考文献(References)

- [1] 高欣,解海谊,王慧涵,等. 国产与进口硼替佐米治疗多发性骨髓瘤的真实世界疗效、安全性及经济学对比 [J]. 现代肿瘤医学, 2022, 30(10): 1821-1825
- [2] Bertamini L, D'Agostino M, Gay F. MRD Assessment in Multiple Myeloma: Progress and Challenges [J]. Curr Hematol Malig Rep, 2021, 16(2): 162-171
- [3] 陈娟,石志,姜慧娟,等. 系统免疫-炎症指数对初诊多发性骨髓瘤患者预后的评估价值[J]. 临床血液学杂志, 2022, 35(3): 180-186
- [4] 赵泽昊,孙海英. 初诊多发性骨髓瘤患者血液炎症指标与预后的相关性分析[J]. 现代肿瘤医学, 2019, 27(21): 3878-3881
- [5] de Jong MME, Kellermayer Z, Papazian N, et al. The multiple myeloma microenvironment is defined by an inflammatory stromal cell landscape[J]. Nat Immunol, 2021, 22(6): 769-780
- [6] 邹夏,吴遥,刘蜀蓉. MMP-13、IL-17、NF- κ B-p65 在多发骨髓瘤患者血清中的表达及其临床应用价值 [J]. 标记免疫分析与临床, 2021, 28(2): 262-267, 293
- [7] Boreika R, Sitkauskienė B. Interleukin-32 in Pathogenesis of Atopic Diseases: Proinflammatory or Anti-Inflammatory Role? [J]. J Interferon Cytokine Res, 2021, 41(7): 235-243
- [8] 杨正斌,马川,牟辉. 肺癌患者癌组织及癌旁组织中 IL-32、Foxp3、CXCL8 的表达水平及意义 [J]. 临床肺科杂志, 2018, 23 (9): 1578-1583
- [9] Zhai JM, An YH, Wang W, et al. IL-32 expression indicates unfavorable prognosis in patients with colon cancer [J]. Oncol Lett, 2019, 17(5): 4655-4660
- [10] Zhao WB, Wang QL, Xu YT, et al. Overexpression of interleukin-32 α promotes invasion by modulating VEGF in hepatocellular carcinoma[J]. Oncol Rep, 2018, 39(3): 1155-1162
- [11] Lidiane VNC, Reijane AA, Maira GRP, et al. Letter to the Editor: Evaluation of IL-33 and IL-34 Plasma Levels in a Cohort of Multiple Myeloma Patients in Northeast Brazil [J]. J Interferon Cytokine Res, 2020, 40(11): 540-541
- [12] Hassan L, Marwa M, Mai M. The novel role of IL-37 to enhance the anti-inflammatory response of regulatory T cells in patients with peripheral atherosclerosis[J]. Vascular, 2020, 28(5): 629-642
- [13] 中国医师协会血液科医师分会, 中华医学会血液学分会, 中国医师协会多发性骨髓瘤专业委员会, 等. 中国多发性骨髓瘤诊治指南(2017 年修订)[J]. 中华内科杂志, 2017, 56(11): 866-870
- [14] van de Donk NWCJ, Pawlyn C, Yong KL. Multiple myeloma [J]. Lancet, 2021, 397(10272): 410-427
- [15] 刘淑艳,张蕴,林圣云. 基于 PI3K/AKT/mTOR 探索硼替佐米对多发性骨髓瘤侧群细胞的作用机制 [J]. 中华全科医学, 2020, 18(3): 365-369
- [16] Tan CRC, Abdul-Majeed S, Cael B, et al. Clinical Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Bortezomib[J]. Clin Pharmacokinet, 2019, 58(2): 157-168
- [17] 王碧薇,孙辉,陈曦,等. 硼替佐米联合来那度胺治疗多发性骨髓瘤的临床疗效[J]. 中国老年学杂志, 2022, 42(9): 2097-2099
- [18] Vittorio M, Alessandro C, Monica G, et al. Bortezomib, cyclophosphamide, dexamethasone versus lenalidomide, cyclophosphamide, dexamethasone in multiple myeloma patients at first relapse[J]. Br J Haematol, 2020, 188(6): 907-917
- [19] Elia AC, Cristian RM, Laura DS, et al. Discovery of novel immunopharmacological ligands targeting the IL-17 inflammatory pathway[J]. Int Immunopharmacol, 2020, 89(Pt A): 107026
- [20] Kristin RA, Martin HK, Therese S, et al. Molecular interactions and functions of IL-32[J]. J Leukoc Biol, 2021, 109(1): 143-159
- [21] 曹卫华,李超,段丽娟. 多发性骨髓瘤患者血清 SDF-1、PINP、IL-33 水平及意义[J]. 实用癌症杂志, 2021, 36(7): 1091-1094
- [22] Mei Y, Liu H. IL-37: An anti-inflammatory cytokine with antitumor functions[J]. Cancer Rep (Hoboken), 2019, 2(2): e1151
- [23] Qiyao Y, Ningning G, Yi Z, et al. The role of tumor-associated macrophages (TAMs) in tumor progression and relevant advance in targeted therapy[J]. Acta Pharm Sin B, 2020, 10(11): 2156-2170
- [24] Yang H, Liu C, Yuan F, et al. Clinical significance of SIRT3 and inflammatory factors in multiple myeloma patients with bortezomib-induced peripheral neuropathy: a cohort study[J]. Scand J Clin Lab Invest, 2021, 81(8): 615-621
- [25] 尚晋,陈志忠,王志红,等. 热休克蛋白 27 介导多发性骨髓瘤 U266 细胞对硼替佐米的耐药[J]. 肿瘤, 2018, 38(12): 1106-1116
- [26] Costa TEMM, Raghavendra NM, Penido C. Natural heat shock protein 90 inhibitors in cancer and inflammation[J]. Eur J Med Chem, 2020, 189(6): 112063
- [27] 聂丽容,李庆华,梁亮,等. 硼替佐米联合化疗对多发性骨髓瘤的治疗效果及对 VEGF、IL-6、IL-17 的影响 [J]. 临床输血与检验, 2020, 22(2): 211-214
- [28] 王理,蔡胤,时运,等. 特异 miRNA 抑制核因子- κ B 基因转录对肝癌多药耐药的逆转作用[J]. 中华肝脏病杂志, 2016, 24(7): 493-499
- [29] 尚晋,王志红,陈志忠,等. 热休克蛋白 27 通过降低内质网应激抑制硼替佐米诱导的骨髓瘤细胞凋亡 [J]. 福建医科大学学报, 2019, 53(3): 144-151
- [30] 徐莉,唐海龙,郑焱华,等. 多发性骨髓瘤患者硼替佐米治疗相关带状疱疹发病机理及预防策略研究进展 [J]. 现代生物医学进展, 2019, 19(13): 2592-2595